

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Pädiatrie I: Neuropädiatrie, Neonatologie, Intensivmedizin

Funktionelle nahinfrarotspektroskopische Untersuchung der Sehrinde kleiner
Frühgeborener im Rahmen einer augenärztlichen Untersuchung

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Kerstin Büchsenschütz
aus Essen
2013

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Frau Prof. Dr. med. C. Roll

2. Gutachter: Frau Priv-Doz. Dr. rer. nat. U. Berchner-Pfannschmidt

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Juli 2013

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	5
1.1	Entwicklung in der Neonatologie.....	5
1.2	Physiologische Entwicklung des Gehirns im letzten Trimenon der Schwangerschaft.....	7
1.2.1	Morphologisch alterierte Hirnentwicklung bei sehr kleinen frühgeborenen Kindern	8
1.3	Frühgeborenenretinopathie.....	9
1.4	Untersuchung der Hirnentwicklung mittels funktioneller Untersuchungstechniken	11
1.4.1	Funktionelle NIRS.....	12
1.4.2	Funktionelle MRT	14
1.5	Fragestellung	15
1.6	Auswahl der Methodik	15
2	METHODIK	17
2.1	Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)	17
2.1.1	Physikalische Grundlagen	17
2.1.2	Absorptionseigenschaften der Chromophore	19
2.1.3	Die Messparameter und ihre physiologische Bedeutung.....	21
2.1.4	Validierung der Nahinfrarotspektroskopie	23
2.1.5	Technische Realisierung der NIRS	25
2.2	Monitorüberwachung	27
2.3	Datenverarbeitung	28
2.4	Einschlusskriterien.....	28
2.4.1	Augenärztliche Untersuchung von Frühgeborenen im Rahmen der Routinediagnostik der Frühgeborenen-Retinopathie (ROP).....	28
2.5	Studienprotokoll und praktische Durchführung.....	29
2.6	Datenverarbeitung und statistische Analyse.....	34
3	ERGEBNISSE.....	37
3.1	Patientenkollektiv.....	37
3.2	Einhaltung des Studienprotokolls.....	39
3.2.1	Zeitlicher Ablauf	39
3.2.2	Verhaltenszustand der Kinder	39
3.3	Auswertbarkeit der erstellten Daten	40
3.4	Messparameter	41
3.4.1	Oxygeniertes Hämoglobin (O ₂ Hb)	42
3.4.2	Desoxygeniertes Hämoglobin (HHb)	45
3.4.3	Totales Hämoglobin (tHb).....	48
3.4.4	Gewebsoxygenierungsindex (TOI)	50
3.4.5	Hämoglobindifferenz (HbD)	54

3.4.6	Sättigung (SpO ₂).....	56
3.4.7	Herzfrequenz (HF)	58
3.4.8	Fraktionierte Sauerstoffextraktion (FOE).....	59
3.5	Individuelle Veränderung der Messparameter	60
3.6	Veränderung von Sättigung, Herzfrequenz und TOI im Verlauf.....	63
4	DISKUSSION	67
4.1	Interpretation der Ergebnisse	67
4.2	Relevanz für die Anwendbarkeit der NIRS	74
4.3	Relevanz für die augenärztliche Untersuchung.....	75
4.4	Weiterführende Studien	76
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	78
6	LITERATURVERZEICHNIS	79
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	88
7.1	Abbildungsverzeichnis	88
7.2	Tabellenverzeichnis.....	89
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	90
9	DANKSAGUNG	91
10	LEBENS LAUF	92

1 Einleitung

1.1 Entwicklung in der Neonatologie

In Deutschland wird derzeit etwa jedes zehnte Kind vor einem Gestationsalter von weniger als 37 Wochen geboren und ist damit definitionsgemäß ein Frühgeborenes. Damit kommt der Versorgung von Frühgeborenen eine sowohl gesellschaftspolitische als auch wirtschaftlich große Rolle zu (19). Nachdem innerhalb der letzten 25 Jahren eine verbesserte medizinische Versorgung auf den Neugeborenenintensivstationen zunächst dazu führte, dass die Mortalitätsrate von Frühgeborenen zurückging, hat sich der Forschungsschwerpunkt in den letzten Jahren hin zu einer Senkung der Langzeitmorbidity und Steigerung der Lebensqualität der überlebenden Kinder verändert.

Hierzu sind sowohl Kenntnisse über die normale Entwicklung und pathophysiologische Mechanismen als auch über die bestmögliche Betreuung und Behandlung notwendig. Für diesen Zweck ist es wiederum bedeutsam, die Entwicklung der Frühgeborenen ex utero zu verstehen, um pathophysiologische Vorgänge erkennen zu können.

Typische Erkrankungen, die bei frühgeborenen Kindern auftreten, sind unter anderem die bronchopulmonale Dysplasie (BPD), die intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) sowie die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) und die Retinopathia praematurorum (ROP) oder auch Frühgeborenenretinopathie, auf die im Folgendem eingegangen werden wird.

Bei der klassischen bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) handelt es sich nach Philip (2012) um einen Umbau des Lungengewebes, der durch Inflammation, muskuläre Hypertrophie und Fibrosierung gekennzeichnet ist. Als ursächlich werden eine invasive Beatmung mit hohem inspiratorischem Druck und die Sauerstofftoxizität angenommen (55). Schonendere Beatmungsformen, Surfactanttherapie und nichtinvasive Beatmung haben zu einem deutlichen Rückgang der klassischen Form der BPD geführt, an deren Stelle heute die so genannte „new BPD“ getreten ist, die u.a. von Jobe (1999) beschrieben wurde (34). Im Gegensatz zur klassischen BPD erkranken vor allem extrem unreife Kinder, die vor einem Gestationsalter von der 27 SSW zur Welt kommen und extrem wachstumsretardierte Frühgeborene so Rüdiger (2010). Nicht selten hatten diese Frühgeborenen initial keine pulmonalen Probleme und zeigten erst im Laufe der ersten

Lebenswochen zunehmenden Sauerstoffbedarf. Im Verlauf entwickeln sie eine zunehmend schwere BDP, die teilweise mit einer pulmonaler Hypertension einhergeht. Pathophysiologisch liegt eine mangelnde Weiterentwicklung des alveolären Lungengewebes und der Gefäße zugrunde, die zu einer Rarefizierung der Alveolen und Gefäßen führt. Ursächlich wird eine relative Hyperoxie dadurch eine Herunterregulierung von Wachstumsfaktoren (VEGF) und auch eine konsekutive Veränderung der in der Lunge vorhandenen Zytokine postnatal angenommen. Die so erkrankten Kinder zeigen im Verlauf häufig eine reduzierte Lungenfunktion und eine erhöhte Infektanfälligkeit sowie ein erhöhtes Risiko an Asthma bronchiale zu erkranken (58).

Typische zerebrale Komplikationen sehr kleiner Frühgeborener sind nach Jansen und Stephani (2007) die intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) und die periventrikuläre Leukomalazie (PVL). Die IVH ist eine postnatale Hirnschädigung, die vor allem bei extrem kleinen Frühgeborenen vorkommt. Meist beginnt diese Blutung in der subependymalen Keimschicht mit nachfolgendem Einbruch in die Seitenventrikel. Die Pathogenese ist multifaktoriell: Die IVH entsteht oft als Folge einer Hypoperfusion des Gehirns mit anschließender Reperfusion, was vor allem in Kombination mit einem erhöhten venösen Druck zum Zerreißen der fragilen Kapillaren der germinalen Matrix führen kann (33).

Die Pathogenese der PVL ist nicht ausreichend geklärt. Begünstigend wirken, so Rabel-Tillig (2010), intrauterin, perinatal und postnatal stattgehabte Infektionen sowie eine iatrogene Hypokapnie. Es entstehen zunächst Nekrosen der periventrikulären weißen Substanz, die später zu zystischen Strukturen umgebaut werden (56). Zu unterscheiden ist die hier beschriebene zystische PVL von der relativ neu beschriebenen Entität der diffusen PVL, auf die in Kapitel 1.2.1 näher eingegangen wird.

Die ROP ist eine pathologische Veränderung der Netzhaut, die typischerweise bei extrem unreifen Frühgeborenen auftritt und, ähnlich der Genese der „new BPD“, mit hohen und schwankenden Sauerstoffkonzentrationen assoziiert ist. Auf diese Erkrankung und ihre Entstehung wird in Kapitel 1.3 näher eingegangen.

Vor allem Kinder, die vor einem Gestationsalter von 26 Wochen geboren werden, sind von postnatalen Komplikationen und Spätfolgen betroffen. Zu dieser Gruppe gehörten 2007 in Deutschland etwa 0,1% der Geburten, was fast 7000 Kindern entspricht, von denen circa 65% überlebten (19).

Durch eine verbesserte medizinische und pflegerische Betreuung sehr kleiner Frühgeborener konnte in den letzten Jahren ein Rückgang der Inzidenz von ROP so Sears et al. (2009) (60) und Muether et al. (2012) (49) und schwerer Hirnschädigungen so Wilson-Costello et al. (2007) (71) verzeichnet werden.

Dennoch leiden etwa die Hälfte der sehr unreif geborenen Kinder unter den Spätfolgen ihrer Frühgeburt.

Marlow et al. (2005, 2009) untersuchten die Entwicklung von 241 Kindern, die vor 26 SSW geboren wurden. Im Alter von fünf Jahren zeigte sich im Vergleich zu Klassenkameraden eine signifikant erhöhte Rate an schwer-, mittel- und leichtgradigen Behinderungen, bei denen vor allem eine Minderung der Kognition dominierte. Im Alter von 11 Jahren dominierten vermehrt Lernbehinderungen im Bereich Lesen und Schreiben (42, 36). In einer Studie von Delobel-Ayoub et al. (2009) wurden über 1500 extrem früh geborene Kinder im Alter von 5 Jahren auf ihre kognitive Leistung und ihr Sozialverhalten untersucht. Hierbei hatten die Frühgeborenen sowohl einen verminderten Intelligenzquotienten im Vergleich zur Kontrollgruppe als auch Auffälligkeiten im Sozialverhalten, wie zum Beispiel eine Hyperaktivität (ADHS). Überraschenderweise konnte kein Zusammenhang zwischen auffälligem Sozialverhalten und zerebralen Abnormalitäten im postnatalen Ultraschall des Gehirns gefunden werden (15).

Die persistierende Rate an neurologischen Defiziten der extrem frühgeborenen Kinder steht im Gegensatz zu der sinkenden Inzidenz der oben erwähnten „klassischen“ Erkrankungen. Als mögliche Erklärung für diese Diskrepanz werden diffuse Veränderungen der weißen Substanz, die so genannten „diffuse white matter lesions“, diskutiert.

1.2 Physiologische Entwicklung des Gehirns im letzten Trimenon der Schwangerschaft

Zu Beginn des dritten Trimenon der Schwangerschaft sind, so Fusch (2010), bereits alle wichtigen Regionen des Gehirns angelegt. Ab 24 SSW beginnt die Entwicklung der Gyrierung, die durch das starke Wachstum des Kortex bedingt ist und sich bis in die späte Neonatalzeit fortsetzt. Des Weiteren findet in dieser Zeit die Organisation des

sechsschichtigen Kortex des reifen Gehirns statt. Zu diesem Vorgang gehören die Proliferation der Axone und die Synapsenbildung, die zu einer stärkeren Vernetzung der einzelnen Hirngebiete, vor allem der kortiko-kortikalen und der thalamo-kortikalen Verbindungen, führt. Zuletzt beginnt etwa ab 27 SSW die Myelinisierung durch die Oligodendrozyten, die bis zum Ende des ersten Lebensjahres dauert (20).

1.2.1 Morphologisch alterierte Hirnentwicklung bei sehr kleinen frühgeborenen Kindern

Inwiefern die Hirnentwicklung von Frühgeborenen ex utero von der physiologischen Entwicklung intrauterin abweicht, ist derzeit nicht ausreichend geklärt.

Wie bereits in Kapitel 1.1 beschrieben, gibt es eine Diskrepanz zwischen dem Auftreten von im Ultraschall detektierbaren Erkrankungen wie IVH und PVL und der Häufigkeit von kognitiven Defiziten bei frühgeborenen Kindern. Erst nachdem in den letzten Jahren die Bildgebung mittels MRT bei Frühgeborenen verbessert und weiterentwickelt wurde, zeigte sich eine diffuse Schädigung der weißen Substanz und Volumenreduktion der grauen Substanz bei vielen zuvor sonographisch bildmorphologisch unauffälligen Kindern. Diese Art der Erkrankung des Gehirns wird in der Literatur als diffuse PVL oder „diffuse white matter lesions“ bezeichnet.

Nach Volpe (2009) gibt es mehrere Theorien bezüglich der Entstehung dieser „Enzephalopathie des Frühgeborenen“. Die geläufigste Erklärung ist die primäre Schädigung der Pre-Oligodendrozyten durch Inflammation und Hypoxie sowie Reperfusion. Als Konsequenz verlieren die Zellen die Fähigkeit, reife Oligodendrozyten zu bilden, und es entsteht eine reduzierte Myelinisierung. Konsekutiv kommt es zu einer axonalen Degeneration und einer fehlerhaften Entwicklung von Kortex und Thalamus.

Die betroffenen Kinder leiden eher an rein kognitiven Defiziten als an motorischen Ausfällen was J. J. Volpe als typisch für die diffuse Enzephalopathie der Frühgeborenen im Gegensatz zur IVH und klassischen PVL beschreibt (70).

Ähnlich der „neuen“ bronchopulmonalen Dysplasie wird diese Erkrankung nicht primär durch eine Schädigung der vorhandenen Strukturen erklärt, sondern vielmehr durch eine Störung der physiologischen Entwicklung der Organe nach einer Frühgeburt.

1.3 Frühgeborenenretinopathie

Bei der Frühgeborenenretinopathie (retinopathia praematurorum, ROP) handelt es sich um eine Erkrankung, die vor allem bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g vorkommt (27-40%). Sie ist in den Industrienationen eine der drei häufigsten Ursachen für kindliche Blindheit, wobei die Krankheit in frühen Stadien bei 9 von 10 Fällen eine Spontanremission zeigt. Es kommt bei der ROP in der noch unreifen Netzhaut der Kinder zu einer unkontrollierten Gefäßproliferation, die wiederum zu Narbenbildung und Netzhautablösung führen kann. Als Risikofaktoren gelten vor allem die Unreife des Kindes und die Tatsache, dass extrauterin wesentlich höhere Sauerstoffkonzentrationen an der Retina wirksam werden als intrauterin. Daneben werden Hyperoxämien, Schwankungen der Sauerstoffsättigung als die wesentlichen Risikofaktoren angesehen.

Die Pathogenese der ROP ist in zwei Abschnitte zu unterteilen. Intrauterin ist die Bildung der Netzhaut bereits vor der vollständigen Vaskularisation abgeschlossen, so dass im Bereich der Retina eine physiologische Hypoxie herrscht. Hierdurch kommt es zu einer vermehrten Bildung von VEGF (vascular endothelial growth factor), die in Kombination mit einem erhöhten Spiegel an IGF (insulin-like growth factors) zu einer Angiogenese führt.

Die Entstehung der ROP wird von Heckmann (2008) wie folgt beschrieben. Durch die Frühgeburt kommt es zunächst zu einer Erhöhung der Sauerstoffkonzentration, was wiederum zu einer Reduzierung der VEGF Konzentration führt. Intrauterin entsteht der erhöhte IGF Spiegel durch externe Zufuhr aus der Plazenta und dem Fruchtwasser. Ohne diese Zufuhr fällt postnatal der IGF-Spiegel ab und führt zusätzlich zu einer weiteren Verminderung der Gefäßneubildung. Diese erste Phase der ROP ist die sogenannte vasooblitative Phase, in der es nicht nur zu einem Stopp der Gefäßneubildung kommt, sondern auch die bereits entstandenen Gefäße geschädigt werden. Als zweite Phase folgt mit einem erneuten, durch Hypoxie bedingten Anstieg von VEGF die Neovaskularisierung die zum einen durch die geschädigte Gefäßversorgung und zum anderen durch hypoxämische Episoden, die bei extrem unreifen Frühgeborenen im Verlauf häufig auftreten, bedingt ist.

Als Folge findet eine Neubildung von Gefäßen statt, die im Gegensatz zur physiologischen Ausbildung der retinalen Gefäße unkontrolliert und überschießend ist. Getriggert wird

dieser Prozess durch eine Reifung des Kindes, bei der der Körper den anfänglichen IGF Mangel durch körpereigene Neubildung ausgleichen kann. Eine Vermehrung von freien Radikalen durch Sauerstoff trägt ebenfalls zur Schädigung der Netzhaut bei (24).

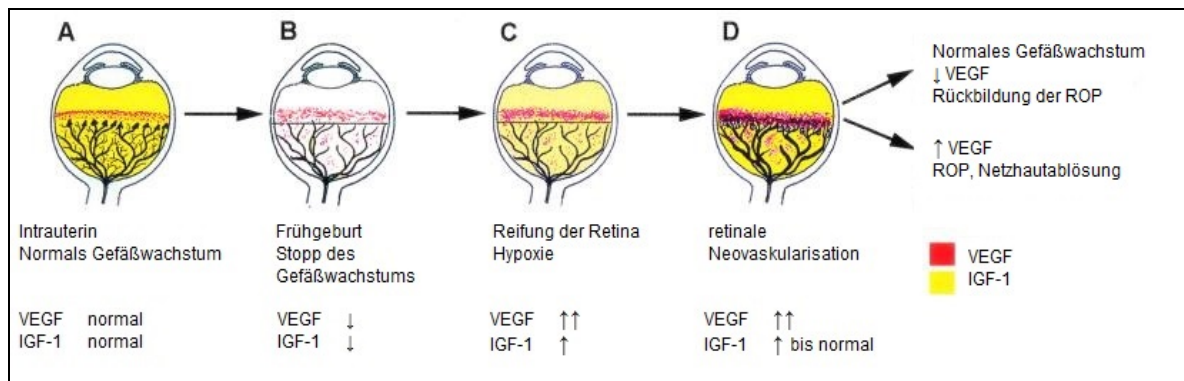


Abbildung 1: Stadien und Verlauf der Retinopathia praematurorum nach Hellstrom et al., 2001 (25)

Nach Pelken et al. (2008) sind neben der postnatalen Sauerstofftherapie und dem niedrigen Gestationsalter beziehungsweise dem geringen Geburtsgewicht der Kinder Sepsis, Anämien und das Auftreten von Lungeninfektionen positiv mit dem Auftreten einer ROP assoziiert (53). Zusätzlich gibt es laut Chen et al. (2011) Hinweise auf eine genetische Disposition für eine ROP die unter anderem einen schweren Krankheitsverlauf trotz frühzeitiger Intervention erklären könnte (11).

Diagnostiziert wird die ROP durch ein standardisiertes augenärztliches Screening aller gefährdeten Frühgeborenen. Die Screening-Untersuchung wird bei allen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen und allen Kindern mit einem Gestationsalter unter 36 Wo, die länger als drei Tage eine Sauerstofftherapie erhalten haben, durchgeführt. Die Erstuntersuchung findet ab einem korrigierten Alter von 31 Wochen, jedoch nicht vor einem chronologischen Alter von 35 Tagen, statt. Je nach Untersuchungsbefund wird sie alle ein bis zwei Wochen wiederholt, bis die Vaskularisierung der Netzhaut vollständig abgeschlossen ist, was zumeist um den errechneten Geburtstermin der Fall ist.

Die Einteilung der Erkrankung erfolgt anhand der internationalen ICROP Klassifikation zum einem nach dem Stadium und zum anderen anhand der betroffenen Zonen, ausgehend von Zone I im Bereich der Makula bis hin zu Zone III in der Peripherie wie von Jandek et al. (2008) beschrieben (32).

Stadieneinteilung nach internationaler ICROP Klassifikation

Stadium 1:	sichtbare Demarkationslinie
Stadium 2:	prominente Leiste
Stadium 3:	prominente Leiste und extraretinale fibrovaskuläre Proliferationen
Stadium 4:	partielle Amotio retinae a: ohne Makulabeteiligung, b: mit Makulabeteiligung
Stadium 5:	Totale Amotio retinae
+ Stadium:	Gefäßerweiterung und Schlingelung am hinteren Fuduspol

Die Behandlung der ROP erfolgt leitliniengerecht mittels Laserkoagulation und ist laut Jandack et al. (2005) ab Auftreten der Demarkationslinie in Zone I unabhängig des Stadiums oder in Zone II ab einem Stadium 3+ indiziert. Ziel der Koagulation sei ein stabiler Netzhautbefund ohne Progression (31). Nach McLoone et al. (2006) erreichen etwa dreiviertel der behandelten Kinder im Anschluss einen guten Visus (44).

Als alternativer Therapieansatz zur Laserkoagulation wird derzeit die intravitale Applikation von anti-VEGF diskutiert und unter bestimmten Voraussetzungen, so Mintz-Hittner et al. (2011), auch bereits in der klinischen Praxis durchgeführt (47).

Die Erkrankungshäufigkeit konnte in den letzten Jahren durch einen regulierten Einsatz der Sauerstofftherapie gesenkt werden. Ein Beispiel für eine erfolgreiche Anpassung der Sauerstofftherapie beschreiben Chow et al. (2003). Die Sauerstoffgabe wurde hier eng an die kontinuierliche Sättigungsmessung gekoppelt, um ausgeprägte Hypoxien und Hyperoxien weitestgehend zu vermeiden. Im Ergebnis konnte so die Inzidenz einer schweren ROP (Grad 3 oder 4) von 12,5% auf 2,5% gesenkt werden (12).

1.4 Untersuchung der Hirnentwicklung mittels funktioneller Untersuchungstechniken

Wie bereits in Kapitel 1.2 beschrieben wurden in konventionellen, bildgebenden Verfahren Unterschiede in der Morphologie des Gehirns von Früh- und Reifgeborenen detektiert. Es ist bisher unbekannt, inwieweit vor allem die diffusen Veränderungen der weißen Substanz Einfluss auf die spätere Funktion des Gehirns haben. Ebenso konnte bislang nicht geklärt werden, ob es extrauterin zu einer Organschädigung oder zu einer aberranten Organentwicklung oder beidem kommt. Bezüglich dieser Fragestellung können die

funktionellen Untersuchungstechniken weitere Erkenntnisse liefern, indem sie die Hirnaktivität als Folge auf einen Reiz direkt untersuchen. Zu diesen funktionellen Untersuchungstechniken gehören die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT).

1.4.1 Funktionelle NIRS

Funktionelle NIRS (fNIRS) Messungen versuchen regionale, auf einen spezifischen Reiz zurückgehende Veränderungen in bestimmten Hirnregionen nachzuweisen so Hoshi (2003). Die Grundlage dieser Technik beruht auf der Annahme, dass bei neuronaler Aktivität vermehrt Sauerstoff verbraucht wird. Als Folge steigt die absolute Menge des desoxygenierten Hämoglobins (HHb). Durch die verstärkte Aktivität kommt es jedoch zu einer erhöhten Bereitstellung von Sauerstoff durch Steigerung des zerebralen Blutflusses und des Blutvolumens. Diese Bereitstellung von Sauerstoff übersteigt den tatsächlichen Bedarf, und es kommt zu einer Zunahme der Konzentration des oxygenierten Hämoglobins (O₂Hb) und zu einer Abnahme des HHb. So lässt sich mit der NIRS keine direkte neuronale Aktivität, jedoch deren physiologische Folge nachweisen (30). Im umgekehrten Ansatz scheint nach Hoshi und Tamura (1993) diese Methode auch für das so genannte Brain Mapping anwendbar zu sein, bei dem einem Reiz ein spezifisches Hirnareal zugeordnet werden kann (28).

Bei fNIRS Untersuchungen wurde von mehreren Autoren ein visueller Reiz mit Messungen am okzipitalen Pol, dem Ort der Sehrinde, benutzt. Der visuelle Reiz ist insofern für funktionelle Untersuchungen sehr gut geeignet, als dass er zum einen einen definierten und starken Reiz darstellt, zum anderen die Sehrinde am okzipitalen Schädel der Untersuchung relativ gut zugänglich ist. In verschiedenen Studien an Erwachsenen wie von Meek et al. (1995) (45), Kato et al. (1993) (38) und Villringer und Chance (1997) (67) konnte jeweils ein Anstieg von totalem Hämoglobin und oxygeniertem Hämoglobin sowie ein Abfall des desoxygenierten Hämoglobins nachgewiesen werden.

Auch bei fNIRS-Studien an Säuglingen und Kleinkindern wurde zumeist ein visueller Reiz verwendet, wobei der Studienaufbau sehr unterschiedlich war. Zum einen wurden Kinder unterschiedlichen Alters untersucht, zum anderen fanden einige Messungen an schlafenden, andere an wachen Kindern statt. Als Reizquelle wurden Flackerlichter unterschiedlicher Frequenz oder Untersuchungslampen verwendet. In allen Studien

konnten Reaktionen auf den Reiz nachgewiesen werden, die Ergebnisse im Bezug auf den Konzentrationsverlauf der Messparameter waren jedoch sehr verschieden. So zeigten Hoshi et al. (2000) einen Anstieg von O₂Hb und tHb sowie unspezifische Veränderungen von HHb (29). Auch Taga et al. (2003) konnten einen Anstieg des O₂Hb in der Sehrinde als Reaktion auf ein Flackerlicht nachweisen (64). Kusaka et al. (2004) fanden einen Abfall von O₂Hb und tHb und einen Anstieg von HHb (39). Die Autoren kamen alle zu dem Schluss, dass sich die bei Kindern gemessenen Reaktionen von denen bei Erwachsenen unterscheiden.

Bei der Untersuchung von Säuglingen im Alter von 3 Tagen bis 14 Wochen fanden Meek et al. (1998) einen Anstieg des O₂Hb durch visuelle Stimulation bei gleichzeitigem Anstieg des HHb (46). Karen et al. (2008) detektierten in der Messung bei Neugeborenen einen signifikanten Anstieg des O₂Hb bei 10 von 15 Kindern und einen Abfall des HHb bei 5 von 15 Kindern, was in etwa dem Signal von Erwachsenen entspricht (37).

Die Ergebnisse sind somit nicht einheitlich und teilweise widersprüchlich. Ob es einen Wandel der Signalantwort im Laufe des Kindesalters bis zum Erwachsenenalter gibt, ist nicht klar belegt. Die physiologische Ursache für diesen möglichen Wandel oder Wechsel der Signalantwort ist jedenfalls derzeit noch ungeklärt. Diskutiert werden eine unreifere vaskuläre Reaktion der Neonaten und eine im Laufe der Hirnentwicklung bestehende höhere Dichte an Synapsen mit konsekutiv höherem Sauerstoffverbrauch. Die größere Dichte an Synapsen würde nach dieser These erst Tage bis Wochen nach der Geburt entstehen und der Reifung des visuellen Kortex entsprechen.

Die fNIRS wurde auch mit anderen Fragestellungen im Bereich der Neonatologie versucht. Bartocci et al. (2001, 2000) untersuchten die Reaktion von Neugeborenen auf unterschiedliche Geruchsstoffe mittels NIRS. Als Reaktion konnte eine Veränderung des O₂Hb detektiert werden, die jedoch, vermutlich in Abhängigkeit des verwendeten Geruchs, teils als Anstieg und teils als Abfall imponierte (3, 2). Die Reaktion von Neugeborenen auf einen auditiven Reiz zeigte nach Sakatani et al. (1999) ebenfalls einen Anstieg des O₂Hb bei einer indifferenten Veränderung des HHb (59).

Vor allem in den Untersuchungsreihen die an Säuglingen durchgeführt wurden sind, die Ergebnisse eher uneinheitlich. Zum einen waren die Untersuchungsergebnisse nicht für alle Kinder reproduzierbar, zum anderen unterscheiden sich die Ergebnisse der einzelnen Forschungsgruppen. Inwieweit diese Differenzen durch einen abweichenden

Versuchsaufbau der einzelnen Forschungsgruppen oder durch eine Störanfälligkeit der Methodik zustande kommt ist nicht ausreichend geklärt.

In dieser Studie soll die Reaktion der Sehrinde von Frühgeborenen und Reifgeborenen untersucht werden. Außerdem soll geprüft werden, ob die Methode geeignet ist, eine solche Fragestellung in einer klinischen Untersuchungssituation zu bearbeiten. Durch die Auswahl eines besonders starken Lichtreizes im Rahmen der augenärztlichen Untersuchung sollte geklärt werden können, ob eine Reizantwort zuverlässig gemessen werden kann.

1.4.2 Funktionelle MRT

Das Grundprinzip der Signalentstehung der funktionellen MRT (fMRT) ist der der fNIRS sehr ähnlich. Ein positives BOLD-Signal (blood oxygenation level dependent signal) entsteht durch einen Anstieg des Quotienten O_2Hb/HHb , ein negatives BOLD-Signal hingegen durch einen Abfall, so Kwong et al. (1992). Bei Erwachsenen entspricht so ein positives BOLD-Signal einer Aktivierung der Sehrinde (40). Für das Signal selbst sind die physikalischen Eigenschaften des HHb verantwortlich. In den meisten Studien mittels NIRS konnte jedoch eher eine Veränderung des O_2Hb bei eher unspezifischen Veränderungen des HHb detektiert werden. Daher sind Untersuchungen von fMRT und fNIRS nicht uneingeschränkt zu vergleichen.

Untersuchungen von Martin et al. (1999) mittels fMRT in Bezug auf die Veränderung der Sauerstoffsättigung in aktivierten Hirnregionen hatten sehr ähnliche Ergebnisse zu denen der fNIRS (43). Versuche von Toronov et al. (2001), in denen parallel die Techniken der NIRS und des fMRT verwendet wurden, zeigten eine hohe Korrelation beider Messtechniken, so dass Vergleiche zwischen Studien mittels fMRT und fNIRS zulässig zu sein scheinen (65).

Um die Entwicklung des visuellen Kortex bei Säuglingen und Kleinkindern zu erforschen, benutzten Martin et al. (1999) die fMRT. Es wurde das Auftreten eines BOLD-Signals in der Sehrinde als Folge eines visuellen Stimulus bei Kindern unterschiedlichen Alters untersucht. Hier zeigte sich eine altersabhängige Verlagerung von einem negativen hin zu einem positiven BOLD-Signal, die sich in einem Alter von etwa 1,5 Jahren vollzog (43).

Hierzu divergierend fanden Yamada et al. (2000) einen Wechsel zwischen positivem BOLD-Signal bei Kindern jünger als 7 Wo zu einem negativen Signal bei älteren Kindern, den Martin et al. nicht beobachteten (77).

Zusätzlich zu einem veränderten Signal konnten Born et al. (1998) mittels funktioneller MRT einen Unterschied in der Position der aktivierten Hirnregion feststellen, die sich bei Kindern unter zwei Jahren weiter anterior als die der älteren Kinder befand (4).

1.5 Fragestellung

1. Führt die neuronale Aktivierung auf einen Lichtreiz zu einer Veränderung der zerebralen Oxygenierung und des zerebralen Blutvolumens im visuellen Kortex bei einer homogenen Gruppe kleiner Frühgeborener zwischen 32 und 36 SSW?
2. Lassen sich die in der Literatur beschriebenen nahinfrarotspektroskopischen Veränderungen kortikaler Aktivierung auch bei Frühgeborenen reproduzieren?
3. Entsprechen diese gemessenen Veränderungen denen, die in der Literatur für Säuglinge beschrieben wurden oder vielmehr denen von Erwachsenen und Neugeborenen?
4. Macht es einen Unterschied, ob nur für 3 Sekunden mit Licht stimuliert wird oder länger?
5. Ist die neuronale Aktivität über der kontralateralen Sehrinde gleichen Ausmaßes oder geringer?
6. Lassen sich die in der Literatur beschriebenen Veränderungen der zerebralen Oxygenierung mit einem handelsüblichen Gerät bestimmen?

1.6 Auswahl der Methodik

Wir haben für unsere Untersuchung „Funktionelle nahinfrarotspektroskopische Untersuchung der Sehrinde kleiner Frühgeborener im Rahmen einer augenärztlichen Untersuchung“ die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) verwandt. Sie bietet die Möglichkeit einer nichtinvasiven Diagnostik. Im Gegensatz zu einer MRT Untersuchung kann sie am Bett beziehungsweise im Inkubator der Kinder durchgeführt werden. Die Anbringung erfordert nur eine geringe Manipulation am Kind und ist im Anschluss über Stunden ohne

weitere Manipulation durchführbar. So entspricht sie dem Grundsatz in der Pflege von Frühgeborenen, auf Störungen des Kindes soweit wie möglich zu verzichten.

Mit Hilfe der NIRS lassen sich die zerebrale Gewebesättigung sowie Konzentrationsänderungen von oxygeniertem, desoxygeniertem und totalem Hämoglobin bestimmen. Im Gegensatz zur Dopplersonografie, die sich primär auf die Messung von Blutflussgeschwindigkeit beschränkt, werden mit der NIRS kontinuierlich Veränderungen in der zerebralen Hämodynamik und Oxygenierung erfasst.

Die NIRS bietet eine Alternative zur funktionellen MRT, die teurer, aufwändiger und belastender ist. Insbesondere bei Untersuchungen an Säuglingen ist für die fMRT meist eine Sedierung notwendig. Die NIRS-Messung erlaubt in gewissem Maß Bewegungen und wird allgemein gut toleriert, wodurch die Indikation zur Sedierung entfällt. Ferner ist eine Kombination mit anderen Untersuchungen, wie in unserem Fall der Augenarztuntersuchung, zeitgleich mit der NIRS-Messung möglich, was bei der fMRT nicht durchführbar ist.

Um die Kinder keiner zusätzlichen Belastung auszusetzen, wählten wir die Kombination der NIRS-Messung mit der augenärztlichen Routine-Untersuchung zur Applikation des Lichtreizes. Diese bietet starke Lichtreize mit sowohl kurzer als auch langer Reizdauer, die direkt und indirekt auf die Retina auftreffen. Insbesondere das für den direkten Lichtreiz notwendige Einsetzen eines Lidspanners wäre bei Frühgeborenen ohne medizinische Indikation unangebracht. In unserer Versuchsanordnung kommt es nach Anbringen der Messdetektoren zu keiner zusätzlichen Irritation des Kindes und die augenärztliche Untersuchung im Rahmen der Routinekontrolle zur Diagnostik der ROP verläuft ungestört.

2 Methodik

2.1 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

Die NIRS ist eine nichtinvasive Technik zur kontinuierlichen und bettseitigen Messung von Veränderungen der Konzentration des oxygenierten Hämoglobins (O_2Hb) und des desoxygenierten Hämoglobins (HHb) sowie des Gewebsoxygenierungsindex (Tissue oxygenation index, TOI).

Diese Technik wurde zum ersten Mal von Jöbsis van der Vliet (1977) in einer grundlegenden Arbeit beschrieben (35). Sie beruht auf der Tatsache, dass Licht im Bereich der Wellenlängen von 700-1100 nm (nahes Infrarot) die spezielle Eigenschaft besitzt, Schädel- und Hirngewebe zu durchdringen und nur zu einem geringen Anteil gestreut oder absorbiert zu werden. NIRS nutzt die Gegebenheit, dass O_2Hb und HHb spezifische Absorptionsspektren im nahen Infrarotbereich aufweisen. So wird Licht in bestimmten Wellenlängen absorbiert, wodurch mittels des Lambert-Beerschen-Gesetzes (s.u.) Konzentrationsänderungen dieser lichtabsorbierenden Substanzen berechnet werden können.

Die Messung von Konzentrationen durch Bestimmung der Absorption wird bereits in anderen Bereichen verwendet. Als Beispiele sind hier die Absorptionsspektralanalyse, die zur Bestimmung von Stoffzusammensetzungen in der Labortechnik verwendet wird, und das seit Jahren im klinischen Gebrauch etablierte Pulsoxymeter zu nennen. Während bei der Pulsoxymetrie jedoch ausschließlich die arterielle Sauerstoffsättigung gemessen wird, erfasst die NIRS das gesamte durchleuchtete Gewebe und somit das Hämoglobin im arteriellen, venösen und kapillären Gefäßsystem.

2.1.1 Physikalische Grundlagen

Trifft Licht auf ein Medium, kann es von den im Medium enthaltenen Stoffen zu einem gewissen Teil absorbiert werden, das heißt die Lichtintensität nimmt auf ihrem Weg durch dieses Medium ab. Die Minderung der Lichtintensität wird beeinflusst durch die Konzentration des absorbierenden Stoffes, durch die Länge des Weges, den das Licht

durch das Medium zurücklegt, sowie einen für jeden Stoff spezifischen Absorptionskoeffizienten.

Die hierbei herrschenden physikalischen Verhältnisse werden durch das Lambert-Beersche-Gesetz beschrieben.

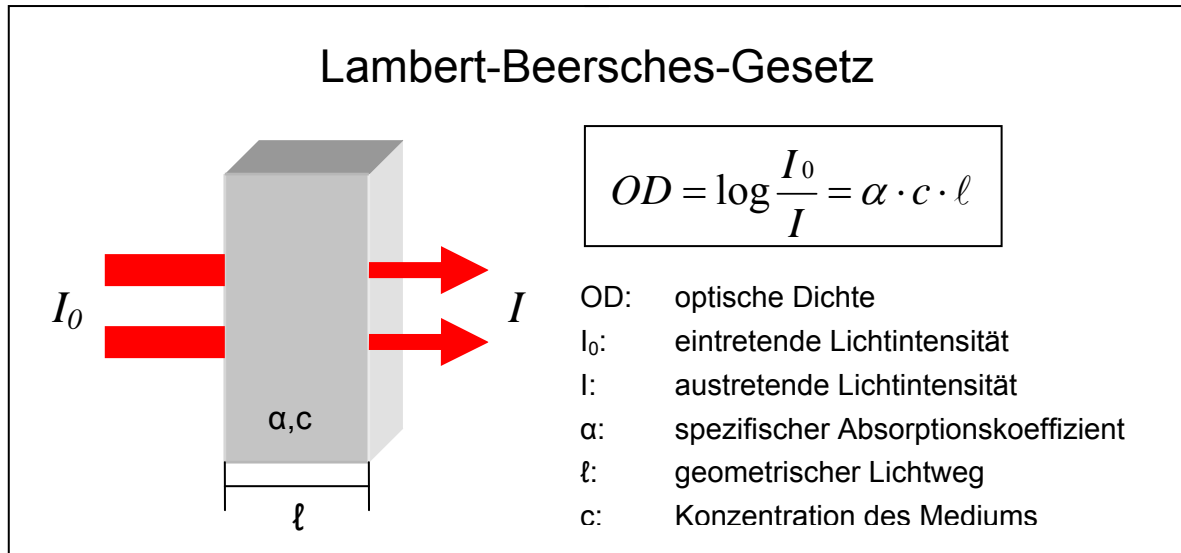


Abbildung 2: Lambert-Beersches-Gesetz

Die optische Dichte (OD) ist eine Maßeinheit, die das Ausmaß der Verminderung in der Lichtintensität während des Durchtritts durch das den absorbierenden Stoff enthaltenden Mediums angibt. Sie entspricht dem Logarithmus des Verhältnisses von eintretender Lichtintensität (I_0) zu austretender Lichtintensität (I). Somit sinkt die Lichtintensität exponentiell zur OD. Proportional zur optischen Dichte ist das Produkt aus den Parametern der Konzentration des absorbierenden Stoffes (c), des geometrischen Lichtweges (ℓ) und des spezifischen Absorptionskoeffizienten (α). Der spezifische Absorptionskoeffizient ist eine Konstante, die die Absorptionseigenschaften eines bestimmten Stoffes in Abhängigkeit der Wellenlänge des Lichts beschreibt. Sie kann, bei bekannten Konzentrationen, für den jeweiligen Stoff experimentell ermittelt werden.

Im Allgemeinen gilt das Lambert-Beersche-Gesetz nur für monochromatisches Licht und nicht-streuende Medien.

Bei der Anwendung der NIRS im menschlichen Gewebe müssen einige Besonderheiten berücksichtigt und das Lambert-Beersche-Gesetz entsprechend angepasst werden. Bei der Durchstrahlung von heterogenem, biologischem Gewebe ist der vom Licht zurückgelegte Weg ℓ nicht gleich dem geometrischen Weg. Dieser wird durch die Streuung von Photonen verlängert und ergibt den optischen Lichtweg (optical pathlength). Dieser wird aus dem Produkt des geometrischen Lichtwegs und einem Koeffizienten, dem „differential

pathlength factor“ (DPF), gebildet. Zusätzlich gibt es einen Verlust von Photonen, der durch Addition einer Konstante G korrigiert wird.

Somit ergibt sich ein für heterogenes Gewebe modifiziertes Lambert-Beersches Gesetz:

$$OD = \alpha \cdot c \cdot \ell \cdot DPF + G$$

Mit der Bestimmung des DPF haben sich mehrere Autoren wie Chance et al. (1998) (10), Depley et al. (1988) (16), Duncan et al. (1996) (17) und Wyatt et al. (1990) (75) befasst, wobei sich bei Anwendung von unterschiedlicher Methoden Werte zwischen 3,85 und 4,67 für neonatales, zerebrales Gewebe ergeben haben. Die Bedeutsamkeit dieser Varianz ist dabei vernachlässigbar gering.

Der zweite Korrekturwert G kann ebenfalls vernachlässigt werden, wenn die Messungen an einer gleich bleibenden Position stattfinden. G ist in diesem Fall konstant und spielt folglich bei der Bestimmung von Differenzen der OD keine Rolle.

Nach dieser Gleichung gelingt die Messung der Konzentrationsveränderungen von Chromophoren im Gewebe, deren Absorptionskoeffizient bekannt sind über die optische Dichte. Die optische Dichte als Maß der Absorption ist entsprechend der obigen Gleichung bei festgelegter Wegstrecke zu der Konzentration der absorbierenden Verbindung proportional. Voraussetzung für die Konzentrationsmessung ist daher lediglich die Kenntnis des Absorptionskoeffizienten. Wray et al. (1987) ermittelten diese für O_2Hb und HHb durch Messungen an lysierten, humanen Erythrozyten mit unterschiedlichen Sättigungsgraden von Sauerstoff. Die Absorptionskoeffizienten von Cyt aa³ wurden durch in vivo Versuche an Ratten charakterisiert (72).

Mithilfe der NIRS Technik lassen sich so Veränderungen in der Konzentration von HHb , O_2Hb und bedingt auch von Cyt aa³ kontinuierlich aufzeichnen.

2.1.2 Absorptionseigenschaften der Chromophore

Bei der NIRS-Messung im menschlichen Gewebe sind die wichtigsten lichtabsorbierenden Chromophore, deren Konzentration nicht konstant ist, oxygeniertes Hämoglobin (O_2Hb) und desoxygeniertes Hämoglobin (HHb), so Jöbsis (1977) (35) und Depley et al. (1988) (16). Auch Änderungen der Konzentrationen der Cytochromoxydase aa³ (Cyt aa³) sind theoretisch messbar. Diese sind jedoch so gering, dass die Verwertbarkeit fraglich ist und sie in den neueren Gerätetypen nicht mehr berücksichtigt wird. O_2Hb und HHb haben ein jeweils für sie spezifisches Absorptionsspektrum, in denen sich Wellenlängen mit

besonders ausgeprägter Absorption finden. Um nun Rückschlüsse auf die Veränderung der Absorption durch eines der Chromophore ziehen zu können, muss laut Wray et al. (1988) in diesem Bereich der Wellenlänge die gesamte Absorption bestimmt werden.

Zur genauen Bestimmung des Einflusses einzelner Chromophore auf die Gesamtabsorption ist die Kenntnis ihrer Absorptionsverhalten notwendig (72). Die Absorptionseigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin sind nach Wray modifiziert in Abb. 3 dargestellt:

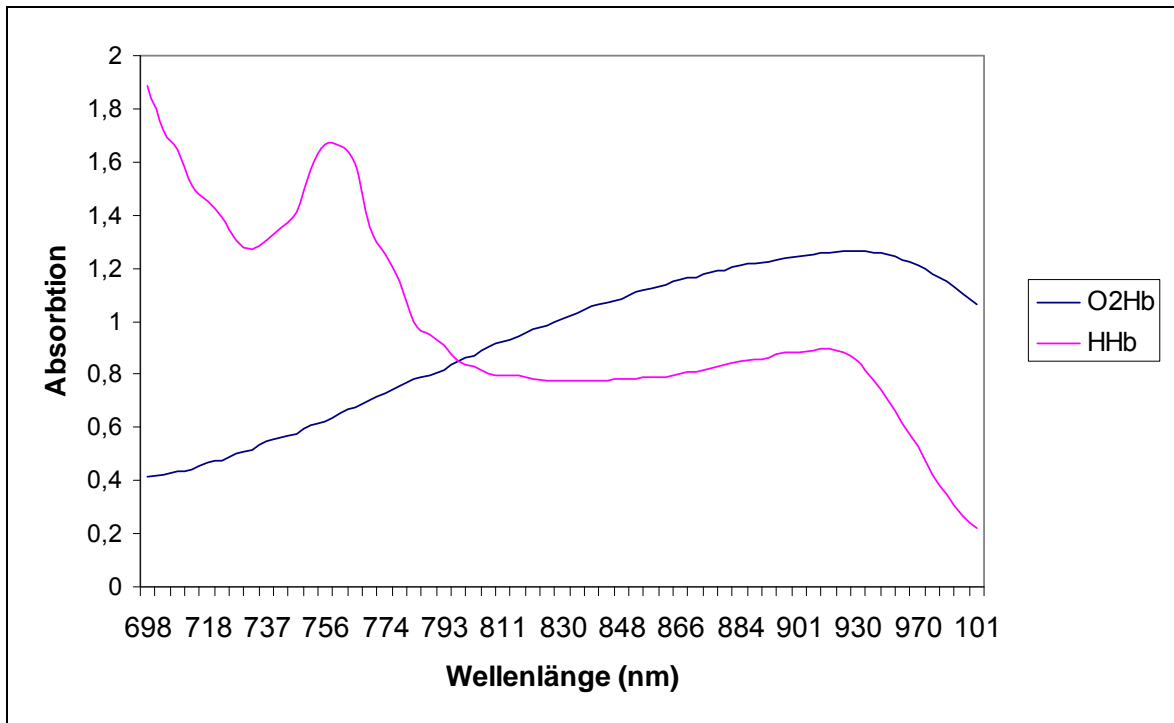


Abbildung 3: Absorptionsspektrum nach Wray et al. (1988) (72)

Abhängig vom Oxygenierungszustand zeigt Hämoglobin unterschiedliche Absorptionsspektren. Unterhalb von 800nm ist die Absorption durch HHb stärker, wobei sich ein Absorptionsmaximum bei 760nm zeigt. Oberhalb von 800nm werden die meisten Photonen durch O₂Hb absorbiert, hier gibt es kein ausgeprägtes Maximum. Bei 810nm selbst liegt ein isosbestischer Punkt, d.h. die Absorption ist für beide Chromophore identisch.

Bei Nutzung spezifischer Wellenlängen sind demnach eine Differenzierung der beiden Zustände des Hämoglobins und damit die Bestimmung der jeweiligen Konzentrationsänderung getrennt voneinander anhand folgender Gleichung möglich:

$$\Delta c = \frac{\Delta OD}{\alpha \cdot \ell \cdot DPF}$$

2.1.3 Die Messparameter und ihre physiologische Bedeutung

Die mit der NIRS gemessenen Parameter sind in direkt gemessene sowie abgeleitete, berechnete Parameter zu unterscheiden. Als direkt gemessene Parameter sind Konzentrationsänderungen des oxygenierten Hb (ΔO_2Hb) und des desoxygenierten Hb (ΔHHb) sowie der Tissue Oxygenation Index (TOI) zu nennen. Ferner können von ΔO_2Hb und ΔHHb die Parameter ΔtHb , die Hämoglobindifferenz (ΔHbD) und die Differenz des zerebralen Blutvolumens (Δ cerebral blood volume, ΔCBV) abgeleitet werden. Mit Ausnahme des TOI, der in Prozent angegeben wird, handelt es sich bei den Messparametern um relative Veränderungen, die von einer willkürlich gesetzten Grundlinie (Baseline) ausgehen.

Hämoglobin

Hämoglobin ist in den Erythrozyten enthalten und erfüllt im Blut sowohl die Funktion eines Sauerstofftransporters als auch die eines Regulators für den Säure-Base-Haushalt.

Es besteht aus vier Untereinheiten mit jeweils einem Protein und einem Porphyrin, das ein Eisenatom in der Ferroform (Fe^{2+}) enthält. Jedes dieser Eisenatome kann reversibel ein Sauerstoffmolekül binden.

Bei Bindung von Sauerstoff an das Eisenatom verändert sich die Konformation des Hämoglobins. Als Folge dessen sind auch die Absorptionseigenschaften des oxygenierten Hämoglobins anders als die des desoxygenierten, wodurch der Übergang von dem einen in den anderen Zustand mittels Nahinfrarotspektroskopie nachgewiesen werden kann.

Die Affinität von Hämoglobin zu Sauerstoff wird durch physikalische Parameter wie dem pH-Wert, der Temperatur und dem pCO_2 beeinflusst, was bei der Messung berücksichtigt werden muss (51).

Die Oxygenierung des Blutes und damit auch die des Hämoglobins spiegelt unter physiologischen Umständen die lokale Durchblutung und Sauerstoffausschöpfung durch das Gewebe wider.

Rechnerisch lässt sich die Konzentrationsänderung des ΔtHb als Summe von ΔO_2Hb und ΔHHb bestimmen. Manche Messgeräte bestimmen das ΔtHb auch mittels Absorptionsänderungen am isosbestischen Punkt.

Zerebrales Blutvolumen

Nach Wyatt et al. (1990) lässt sich bei stabilem Hämatokrit das CBV mittels folgender Gleichung bestimmen (74):

$$CBV = \frac{0,89 \cdot tHb}{H} (ml / 100g \text{ Hirngewebe})$$

H entspricht der Hämoglobinkonzentration des Bluts in einem großen Gefäß (g/dl) unter der Voraussetzung, dass diese über die Messung konstant bleibt. Der Faktor 0,89 setzt sich sowohl aus dem spezifischen Gewicht von Hirngewebe (1050g/l), als auch aus dem Verhältnis der Hämoglobinkonzentration in großen Gefäßen zu dem im Gewebe zusammen.

Hämoglobindifferenz (ΔHbD)

Die Differenz von ΔO_2Hb und ΔHHb ist nach Brun et al. (1997) die so genannte Hämoglobindifferenz und beschreibt Veränderungen der zerebralen Oxygenierung (7). Ausgehend von einer Nulllinie ist sie ein Index für Änderungen der Sauerstoffsättigung des Gewebes und weist eine höhere Sensitivität auch für Änderungen des zerebralen Blutflusses (CBF) als das tHb auf, so Wyatt et al. (1990) (74).

Geweboxygenierungsindex (TOI)

Der TOI ist ein Parameter zur Einschätzung der zerebralen Oxygenierung. Es handelt sich hierbei um einen Wert der in Prozent angegeben wird und dem Anteil des ΔO_2Hb am ΔtHb entspricht.

$$TOI = \frac{\Delta O_2Hb}{\Delta tHb} \times 100$$

Nach van Bel et al. (2008) spiegelt er anteilig die Sauerstoffsättigung in Venen (70-80%), Kapillaren (5%) und Arterien (20-25%) wider (66).

Der TOI wird mittels der sogenannten Spatially Resolved Spectroscopy (SRS) direkt gemessen. Die SRS nutzt die Tatsache, dass die Verminderung der Lichtintensität bei der Messung des oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins zum einen auf die Streuung und zum anderen auf die Absorption zurückgeht. Für die SRS werden drei direkt nebeneinander liegende Detektoren verwendet. In der Annahme, dass das Maß der Streuung zwischen Emitter und den drei Detektoren gleich ist, kann eine verminderte Lichtintensität zwischen den drei Detektoren als Absorption gewertet werden. Somit lässt sich, laut Naulaers et al. (2007), in Kenntnis der Absorption der TOI bestimmen (50).

Durch den TOI lassen sich, vor allem in Kombination mit der fraktionierten Sauerstoffextraktion, Rückschlüsse auf Veränderungen der zerebralen Sauerstoffsättigung ziehen.

Fraktionierte Sauerstoffextraktion (FOE)

Bei der FOE handelt es sich um einen indirekten, zu berechnenden Parameter.

$$FOE = \frac{SO_2 - TOI}{SO_2}$$

Sie beschreibt das Verhältnis von Sauerstoffangebot und Verbrauch im Gewebe und zeigt somit Änderungen in der regionalen Sauerstoffausschöpfung. Sie korreliert, wie Naulaers et al. (2007) zeigten, gut mit dem Verhältnis von arterieller zu venöser Sauerstoffsättigung (50). Wird das Verhalten von FOE über die Zeit betrachtet, so lassen sich Rückschlüsse auf den Anteil eines veränderten Sauerstoffverbrauchs an Änderungen von O₂Hb ziehen. Ein Anstieg der FOE ist somit ein Indikator für eine erhöhte Sauerstoffextraktion aus dem Blut als Ursache für einen Abfall des O₂Hb.

2.1.4 Validierung der Nahinfrarotspektroskopie

Die NIRS gilt als valides Verfahren zur Messung von Änderungen der zerebralen Oxygenierung und des zerebralen Blutvolumens. Inwieweit die Gewebesättigung als absoluter Wert anzusehen ist oder ob es sich auch hierbei nur um eine Trendmessung handelt, ist umstritten.

Zur Validierung der NIRS wurden verschiedene tierexperimentelle Studien im Vergleich gegenüber Standardverfahren herangezogen. Untersucht wurden hierbei die Veränderungen des zerebralen Blutvolumens, die zerebrale Oxygenierung sowie der zerebrale Blutfluss.

Brun et al. (1997) führten Untersuchungen zur Validierung der NIRS Messungen in Bezug auf die zerebrale Oxygenierung und das zerebrale Blutvolumen durch. Sie untersuchten 11 Ferkel in normoventiliertem, hypoxischem und hypokapnischem Zustand. Zur Bestimmungen der zerebralen Oxygenierung wurden die NIRS Messungen den direkten Messungen von arterieller Sauerstoffsättigung sowie Sauerstoffsättigung im Sinus sagittalis superior gegenübergestellt.

Für die Bestimmung des CBV durch NIRS wurden sowohl die Konzentrationsänderungen des Oxyhämoglobins als auch Indocyaningrün als Tracer verwandt. Die Ergebnisse wurden einer Standardmethodik, bei der Radioaktivitätsmessungen über dem Schädel stattfinden,

gegenübergestellt. Als Tracer wurden bei dieser Methode mit ^{99m}Tc beladene Erythrozyten benutzt. Die Änderungen des CBV wurden durch Änderungen der Sauerstoffsättigung bei gleichzeitiger Änderung des tHb ermittelt. Für die zerebrale Oxygenierung bestand eine starke Korrelation zwischen NIRS und den Messungen der Standardmethodik. Die Untersuchungen zeigten zudem, dass NIRS den Oxygenierungsstatus von Hämoglobin im Gewebe in einem venös-arteriellen Verhältnis von 2:1 registriert. Es konnte jedoch keine akzeptable Übereinstimmung des durch des NIRS einerseits und des durch radioaktiv markierte Erythrozyten andererseits gemessenen CBV festgestellt werden (7).

Von Barfield et al. (1999) wurde der Versuch zur Validierung von CBV Messungen mittels NIRS an 18 fetalen Lämmern wiederholt. Als vergleichende Methodik wurde hierbei der Goldstandard zur Messung des CBV verwendet, bei dem sowohl ^{125}I beladenes Serumalbumin als auch mit ^{51}Cr markierte Erythrozyten zur Messung benutzt werden. In diesem Fall stimmten die Messungen des CBV durch die Referenzmethode und das durch NIRS ermittelte CBV relativ gut überein (1).

Der zerebrale Blutfluss (cerebral blood flow, CBF) wurde von verschiedenen Autoren untersucht wobei in allen Studien eine ^{133}Xe -Clearance-Methode als Vergleich angewandt wurde. Bezüglich des CBF zeigte sich in der von Goddard-Finegold et al. (1998) durchgeführten Studie an neugeborenen Ferkeln eine gute Korrelation der NIRS-Messung im Vergleich zur Goldstandardmethode, der Mikrosphärentechnik (21). Diese Ergebnisse entsprachen sowohl denen von Skov et al. (1991) (62) als auch von Bucher et al. (1993) (8) an neu- und frühgeborenen Kindern.

Zur Validierung der TOI verglichen Naulears et al. (2007) die Messwerte des TOI mit denen der Sättigung im Bulbus jugulare an neugeborenen Ferkeln. Hierbei ließ sich eine gute Korrelation zwischen den beiden Parametern nachweisen (50). In Bezug auf Untersuchungen an neugeborenen Kindern fanden Sorensen und Griesen (2006) jedoch eine große intra- und interindividuelle Variabilität in den Messwerten. Der TOI scheint somit ein potentieller Parameter zur Beurteilung der Sauerstoffversorgung des kindlichen Gehirns zu sein, für den Einsatz im regulären Klinikbetrieb sind die Abweichung derzeit jedoch zu groß (63).

2.1.5 Technische Realisierung der NIRS

Bei der vorliegenden Studie wurde als Nahinfrarotspektroskop der NIRO 300 der Firma Hamamatsu (Hamamatsu Photonics Hersching, Deutschland) verwendet (s. Abb. 4). Es handelt sich hierbei um ein Gerät, das ΔO_2Hb , ΔHHb , ΔtHb und TOI in einem halbsекündigen Intervall misst und in einem kontinuierlichen Verlauf darstellt.

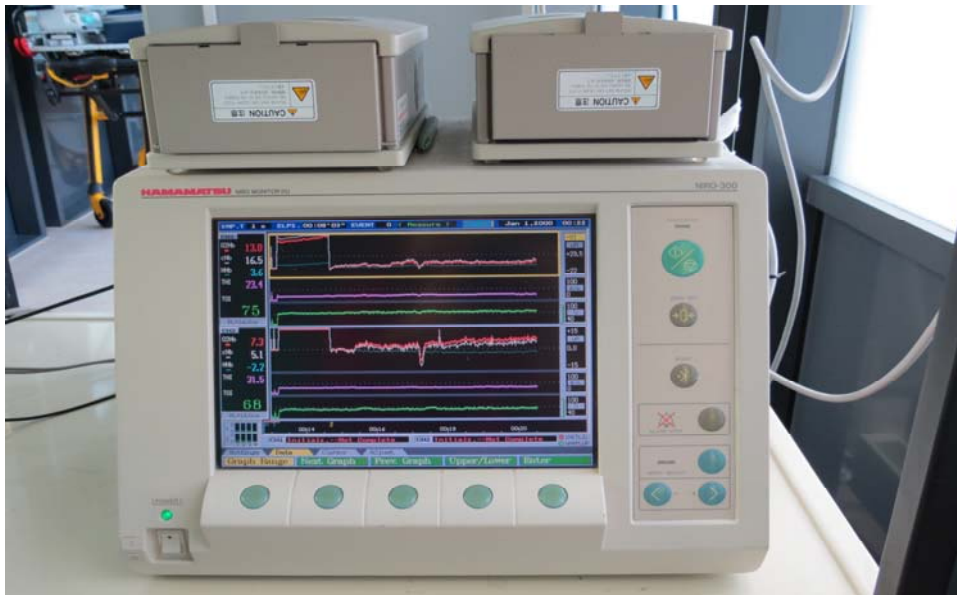


Abbildung 4: NIRO 300 (FA Hamamatsu)

Der NIRO 300 besitzt zwei Messeinheiten, von denen je ein Lichtleiter- (Glasfaser) sowie ein Detektorkabel zum Patienten geführt werden wodurch zeitgleich Messungen an zwei verschiedenen Hirnregionen stattfinden können. Die Messungen erfolgen unter Verwendung von vier Laserdioden mit den Wellenlängen von 775, 810, 850 und 910nm (± 5 nm), wobei das Licht mit einer Pulsdauer von 100ns bei einer Frequenz von bis zu 6kHz ausgesandt wird. Wir verwendeten eine Frequenz von 2 kHz. Bei dem hierbei angewendeten Laser handelt es sich um einen Laser der Klasse I (IEC-825) nach internationalem Standard der, laut Hersteller, auch bei unreifen Kindern eine gefahrlose Anwendung findet. Das Gerät ist CE zertifiziert und für die Verwendung in der Neonatologie zugelassen. Lange Messungen sowie unbeabsichtigter Einstrahlung ins Auge führen zu keiner Schädigung des Patienten. Die Leistung des Lasers beträgt 1mW. Emitter und Detektor werden mittels einer Sensorhalterung aus hypoallergenem Polyurethan auf konstantem Abstand gehalten, der wahlweise 4 oder 5 cm beträgt. Der Detektor ist mit seiner Aufnahmefläche von 8mmx8mm relativ klein im Verhältnis zum Abstand Emitter-Detektor was zu einem eher geringen Störeinfluss durch Unregelmäßigkeiten des Schädels führt.

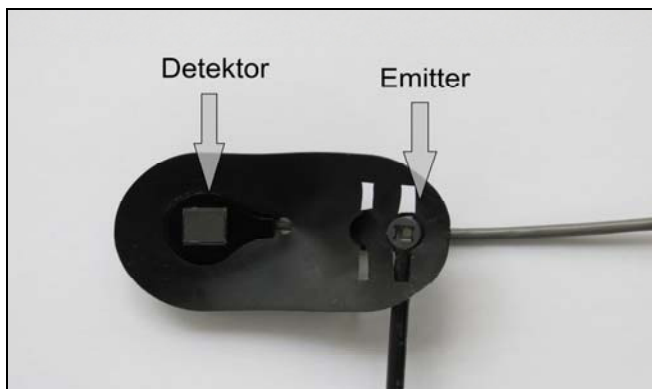


Abbildung 5: NIRS-Sensor

Bei der NIRS muss generell zwischen zwei verschiedenen Messverfahren unterschieden werden: der Transmissions- und der Reflexionsmessung. Für die Transmissionsmessung werden Emitter und Detektor an gegenüberliegende Punkte des Schädels gesetzt, wodurch das transmittierende Licht gemessen werden kann. Wie auch bei unseren Untersuchungen wird heute fast ausschließlich die Methode der Reflexionsmessung angewandt, bei der sich Emitter und Detektor nahe beieinander befinden und die Messung mittels des reflektierten Lichtanteils durchgeführt wird. Das emittierte Licht durchdringt auf dem Weg zum Detektor Haut, Schädelkalotte, Hirnhäute sowie das Gehirn. Wie durch Gratton et al. (1994) an Modellen beschrieben wurde, zeigt der Lichtweg hierbei einen halbkreisförmigen Verlauf (s. Abbildung 6) (22). Villringer et al. (1997) untersuchten in einer Studie die parallele Messung des CBF mittels NIRS und der Positronenemissionstomographie. Die Daten zeigten bei Messungen bei einer Eindringtiefe in das Hirngewebe von 1 cm und einem Emitter-Detektor-Abstand von 4 cm eine gute Korrelation (68). Um von einer sicheren Erfassung des zerebralen Gewebes ausgehen zu können, wählten wir einen Emitter-Detektor-Abstand von 5 cm, der auch von Chance et al. (1988) für diese Art der Untersuchung empfohlen wurde (9). Bei einem eingestellten DPF von 4,4 ergibt sich somit ein optischer Lichtweg von 22 cm.

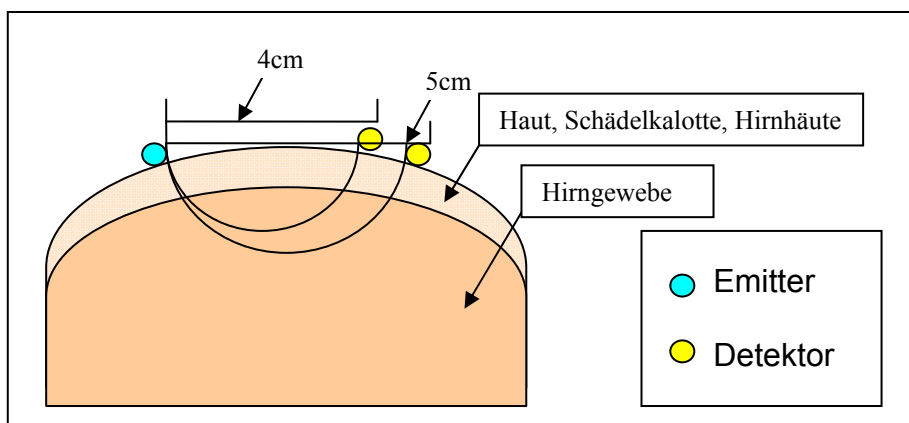


Abbildung 6: Schematische Darstellung des Lichtwegs

2.2 Monitorüberwachung

Die im Perinatalzentrum übliche Monitorüberwachung wurde während der NIRS Untersuchung mit einem Phillips IntelliVue MP70[®] neonatal fortgesetzt. Dieser zeigt kontinuierlich die Herzfrequenz, die Atemfrequenz sowie das EKG und die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (SpO₂). Durch diese Werte lassen sich nicht nur eventuelle Störgrößen ermitteln, sie geben auch zusätzliche Informationen über den aktuellen Zustand des Kindes.

Um eine korrekte Auswertung der gemessenen NIRS-Parameter durchführen zu können, ist es notwendig, wichtige Einflussgrößen zu kennen und interpretieren zu können. Verschiedene physiologische und pathophysiologische Abläufe können zu veränderten Messergebnissen führen, wobei häufig mehrere Faktoren für diese Veränderungen verantwortlich sind.

Brazy (1991) führte Untersuchungen zur Ermittlung verschiedener Einflussgrößen durch, die für eine Veränderung der Parameter verantwortlich sein können. Diese können der folgenden Tabelle entnommen werden (6).

Ursächliche Faktoren für Veränderungen der NIRS-Parameter

Anstieg des HHb

- ☐ Abfall der Sauerstoffsättigung
- ☐ Obstruktion des venösen Rückflusses
- ☐ Verstärkter Zufluss von sauerstoffarmem Blut
- ☐ Erhöhte Konzentration des Desoxyhämoglobins

Anstieg des O₂Hb

- ☐ Zunahme der Sauerstoffsättigung
- ☐ Zunahme des zerebralen Blutflusses
- ☐ Erhöhte Konzentration des Oxyhämoglobins

Anstieg des tHb

- ☐ Zunahme des zerebralen Blutflusses
- ☐ Obstruktion des venösen Rückflusses
- ☐ Erhöhte Konzentration des Gesamthämoglobins

Als Beispiel für eine solche Veränderung lässt sich die Bradykardie während einer - für Frühgeborene typischen - Apnoephase zeigen. Hier kommt es zu einem Abfall des CBF und parallel zu einem reduzierten O₂Hb. Anders verhält es sich bei einem Anstieg des PCO₂: Hier wird der CBF durch Aktivierung von Chemorezeptoren erhöht, was einen

Anstieg des HbO_2 zur Folge hat. Aus diesen Beispielen wird deutlich, dass nur durch zeitgleiche Aufzeichnung der Vitalparameter, die mit dem Routinemonitoring erfasst werden, eine korrekte Auswertung und Bewertung der NIRS Daten möglich ist.

2.3 Datenverarbeitung

Um die analogen Daten des NIRS-Gerätes mit den digitalen des Phillips IntelliVue MP70 neonatal[®] Monitors parallel aufzeichnen zu können, wurden diese von einem IntelliVue-Link[®] Modul gemeinsam erfasst und als rein digitale Daten an unseren Laptop weitergeleitet. Auf dem Computer wurden die Daten durch das Programm TrendFace 2.0[®] (Ixellence) aufgezeichnet und in tabellarischer Form nach Microsoft Excel[®] exportiert, wo die weitere Datenauswertung erfolgte. Zusätzlich zu diesen Daten wurden anschließend die auf dem NIRS-Gerät als Ereignis markierten Zeiten, wie zum Beispiel der Beginn eines Lichtreizes, manuell in die Tabellen eingefügt.

2.4 Einschlusskriterien

In dieser Studie wurden Kinder untersucht, die gemäß der AWMF Leitlinie der GNPI „Augenärztliche Screening-Untersuchung von Frühgeborenen – 024-010 (2007) einer augenärztlichen Untersuchung unterzogen wurden. Ausgeschlossen wurden Kinder, die kardiopulmonal instabil waren und für die ein Anlegen der Messelektroden und eine zeitliche Verlängerung der Untersuchung nicht zumutbar schienen. Ferner wurden Kinder mit bekannter Fehlbildung des Gehirns oder angeborene Fehlbildungen der Augen nicht in die Studie eingeschlossen. Nur Kinder, deren Eltern aufgeklärt waren und in die Studie eingewilligt hatten, wurden in die Studie aufgenommen.

2.4.1 Augenärztliche Untersuchung von Frühgeborenen im Rahmen der Routinediagnostik der Frühgeborenen-Retinopathie (ROP)

Zur Früherkennung der Frühgeborenen-Retinopathie und somit einer Verminderung von Spätschäden wird eine augenärztliche Screening-Untersuchung durchgeführt. Diese wird routinemäßig für alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen, sowie

alle Kinder mit einem Gestationsalter zwischen 32 und 36 Wo, die länger als drei Tage Sauerstoff erhalten haben, empfohlen. Die Erstuntersuchung sollte in der 6. postnatalen Woche erfolgen, nicht jedoch vor einem postmenstruellen Alter von 31 Wochen. Die Untersuchung wird mittels einer indirekten binokularen Ophthalmoskopie durchgeführt, der Kopf des Kindes wird dabei von einer zweiten Person gehalten. Sie kann, je nach Zustand des Kindes, sowohl im Wärmebett als auch im Inkubator oder auf einer Wickelaufgabe außerhalb des Bettes durchgeführt werden. Notwendig ist eine vollständige Pupillenerweiterung (Mydriasis), die meist durch Verwendung von Tropicamid-0,5%/Phenylephrin-2,5%- oder Atropin-0,1%-Augentropfen erreicht wird. Während der Inspektion werden der vordere Augenabschnitt sowie die Netzhaut beurteilt, wobei hier das Hauptaugenmerk auf der Vaskularisation liegt. Die Befunde werden nach internationaler Klassifikation eingeteilt.

Nach dieser Klassifikation, wie von Jandek et al. (2005) beschrieben, wird über die Terminierung von Kontrolluntersuchungen und/oder die Notwendigkeit einer Behandlung der Retinopathie, an unserem Zentrum durch eine Laserkoagulation, entschieden (32).

2.5 Studienprotokoll und praktische Durchführung

Wie bereits im vorangegangenen Kapitel beschrieben werden Frühgeborene, die Risikofaktoren für eine Retinopathia praematurorum zeigen, regelmäßig augenärztlich untersucht. Diese Untersuchung nutzten wir für unsere Studie, um bei den Kindern einen Lichtreiz des geöffneten Auges zu erhalten, ohne sie einer zusätzlichen Belastung auszusetzen. Da es für eine erfolgreiche Messung erforderlich war, die Untersuchung ohne Unterbrechung durchzuführen, wurden ausschließlich kardio-pulmonal stabile Kinder in die Studie aufgenommen. Es handelt es sich hier sowohl um Erst- als auch um Folgeuntersuchungen, wobei jedes der Kinder für die Studie nur einmalig untersucht wurde. Bei einem dringenden Eingreifen zur Stabilisierung des Kindes wäre die Messung selbstverständlich jederzeit abgebrochen worden. Je nach Zustand des Kindes fanden die Untersuchungen im Inkubator oder im Untersuchungszimmer auf einer Wärmeeinheit und unter einer Wärmelampe statt. Der Versuchsaufbau sowie Ablauf war in beiden Fällen identisch. Bereits vor Beginn der Untersuchung erhielten die Kinder Tropicamid-0,5%/Phenylephrin-2,5% Augentropfen als Mydriatikum sowie eine 30% Glukoselösung (0,2 ml/kg Körpergewicht) oral zur Analgesie.

Vor Beginn der Messung erfolgte der Versuchsaufbau wie oben beschrieben. Im Anschluss an die Eichung der Sensoren am Gerät wurden die beiden Sensorhalterungen mit jeweils Emitter und Detektor auf einem Stirnband befestigt. Nach Tasten des Inions am Hinterkopf des Kindes wurde dieses Stirnband so angelegt, dass sich die Detektoren circa einen Zentimeter über dem Inion befanden (s. Abb 7). Das Stirnband diente dabei sowohl zur Befestigung der Sensoren als auch der Lichtabschirmung. Die Aufzeichnung der Messwerte begann nach Initialisierung der Sensoren am Kopf des Kindes. Ab Beginn der Initialisierung bis zum Ende der Untersuchung wurde das Kind von einer Kinderkrankenschwester des Perinatalzentrums oder der Station K4 gehalten, die zusätzlich das Stirnband am Kopf des Kindes fixierte (s. Abbildung 8).

Danach wurde auf eine möglichst reizarme Umgebung geachtet, um etwa zwei Minuten vor Messungsbeginn eine ruhige Baseline (BL) als Ausgangsniveau zu erhalten.



Abbildung 7: Positionierung der Sensoren am Hinterkopf



Abbildung 8: Position des Kindes während der Untersuchung

Die im Anschluss durchgeführten augenärztlichen Untersuchungen wurden von Herrn Professor Dr. med. B. Jurklies durchgeführt mit Ausnahme der Kinder 4 und 17.

Der genaue Ablauf einer Untersuchung ist im nachfolgenden Schema dargestellt, das bei den einzelnen Untersuchungen möglichst präzise eingehalten werden sollte. Während der Messung wurden die einzelnen Ereignisse, die im Schema mit den Ziffern 1-9

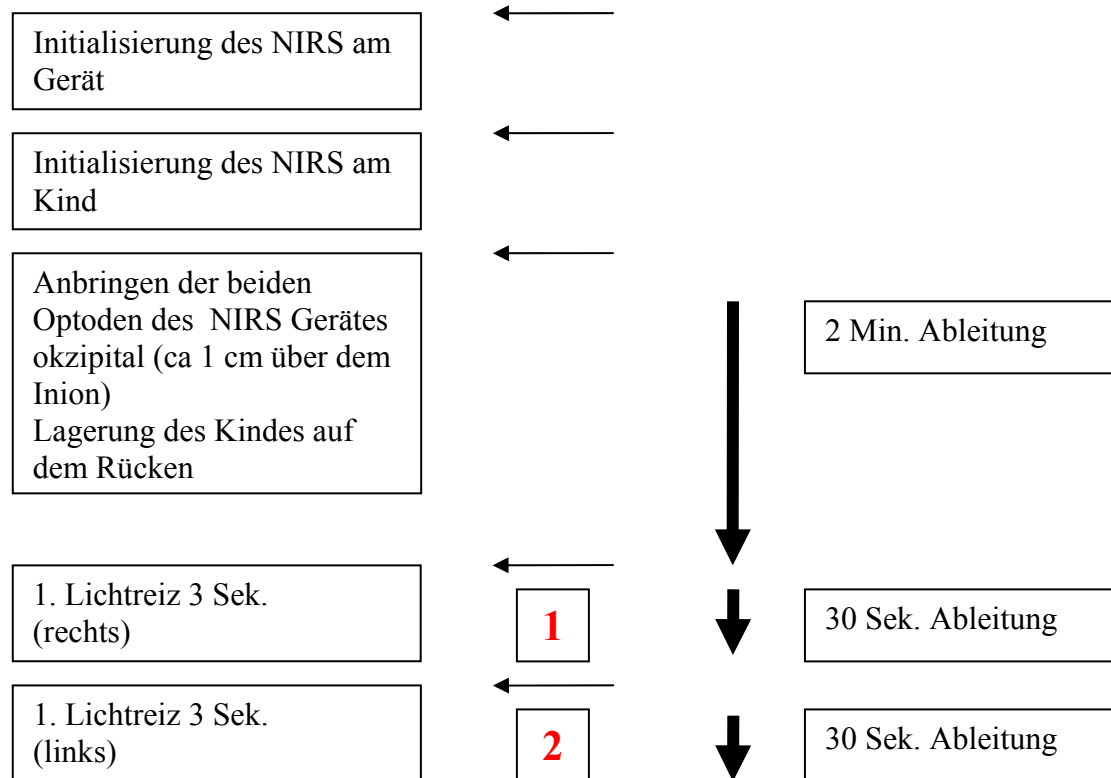
gekennzeichnet sind, am NIRS-Gerätes registriert. Nach Registrierung einer Baseline (BL1) erfolgte zunächst ein kurzer Lichtreiz (3s) erst auf das rechte und dann auf das linke geschlossene Auge. Nun wurde der Lidspanner in das rechte Auge eingesetzt und auf das nun geöffnete Auge ein zweiter Lichtreiz gegeben. Es folgte die reguläre Screening-Untersuchung. Nach dem Wechsel des Lidspanners auf die linke Seite wurde, wie auch rechts, erst ein Lichtreiz auf das offene Auge gegeben und dann die Screening-Untersuchung durchgeführt. Im Anschluss an die Untersuchung wurden die Kinder für zwei Minuten in einer wiederum möglichst reizarmen Umgebung nachbeobachtet.

Die hier vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Duisburg-Essen geprüft und genehmigt. Von den Eltern der Kinder wurde das Einverständnis eingeholt, nachdem sie schriftlich und mündlich über die Untersuchung und über die zusätzliche Anbringung der NIRS-Detektoren während der augenärztlichen Untersuchung aufgeklärt worden waren.

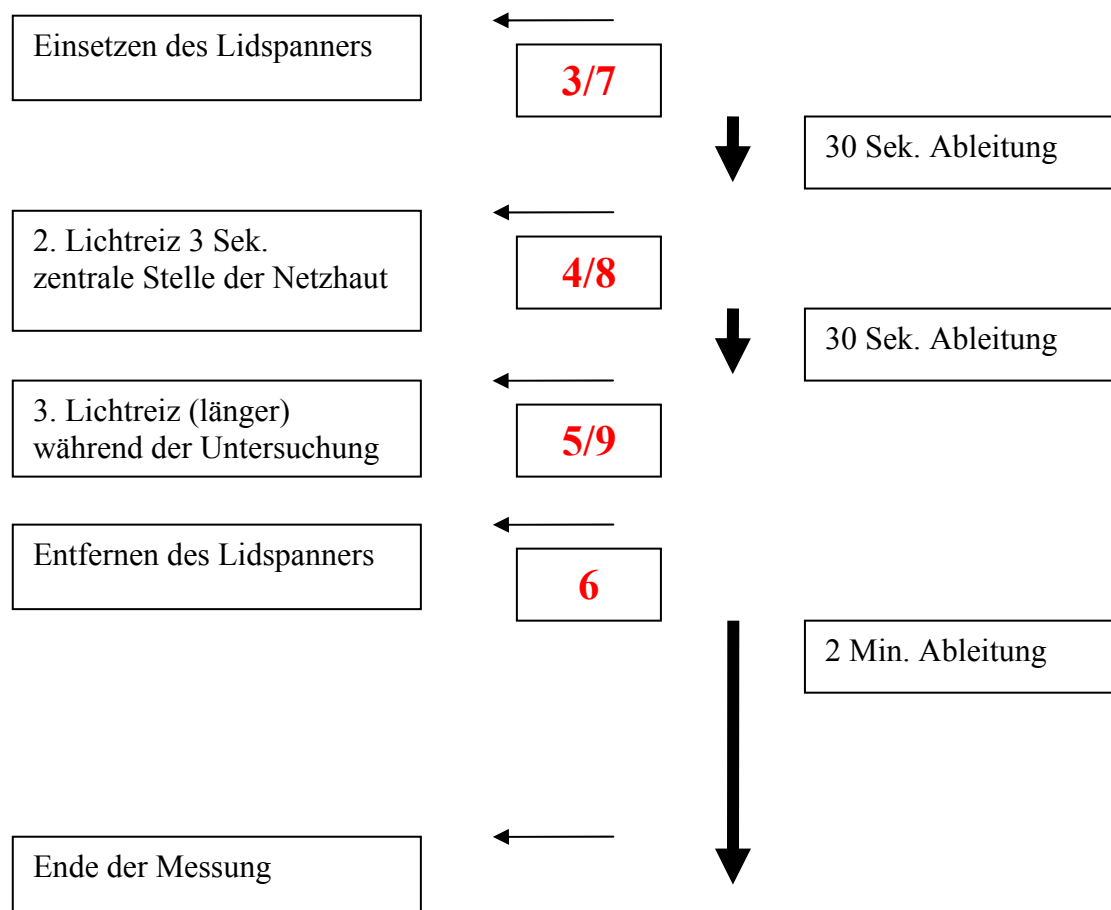
Seiten 32 und 33

1. Schema des zeitlichen Ablaufs
2. Anamnesebogen

Zeitlicher Ablauf der NIRS Messung während der augenärztlichen Untersuchung



Untersuchung des rechten/linken Auges



Patientenstatus

Datum: _____

Kind: Name: _____ m/w

Geburtsdatum: _____

korrigiertes Alter: _____

Gewicht: _____ g

Geburt

Größe: _____ cm

Gewicht: _____ g

Kopfumfang: _____ cm

SSW: _____

Einling/Mehrling

APGAR Scores _____ / _____ / _____

Nabelschnur pH: _____

Geburtsmodus: spontan

Sektio: geplant/ungeplant; Grund: _____

Vaginal-operativ

Besonderheiten: Intubation/Reanimation _____

Schwangerschaftsverlauf

Komplikationen: _____

Messdaten:

RR: _____ mmHg Puls: _____ /min HB: _____ g/l

SO₂: _____ %

Besonderheiten: _____

Aktuelle BGApH: _____ pCO₂: _____ mmHg pO₂: _____ mmHgBE: _____ mmol/l HCO₃⁻: _____ mmol/lsO₂: _____ % Hb: _____ g/l Hct: _____ %Na⁺: _____ mmol/l K⁺: _____ mmol/l Ca²⁺: _____ mmol/lCl⁻: _____ mmol/l Glu: _____ mg/dl Lac: _____ mmol/l**Beatmung:** Ja/nein

Einstellung/Beatmungsform: _____

Schädelsonographie: Auffälligkeiten: ja/nein

Befund: _____

Medikamente:

Luminal/Fentanyl/andere: _____

2.6 Datenverarbeitung und statistische Analyse

Nach der Erstellung einer Tabelle in Microsoft Excel[®] aus dem Rohdatensatz erfolgte zunächst die Markierung der stattgehabten Reize und sonstigen Ereignisse der Messungen mit Hilfe der zeitlichen Registrierung durch das NIRS Gerät. Um eine bessere Übersicht zu erhalten, wurden alle Datensätze als Liniendiagramm dargestellt, wobei die NIRS Daten der Baseline 1 (BL 1) auf Null gesetzt wurden. Auf diese Weise ließen sich Artefakte identifizieren und aus den Datensätzen entfernen.

Exemplarisch sei ein solches Liniendiagramm (Kind 19, Abb. 9) im Folgenden dargestellt. Die senkrechten, dunkelblauen Linien entsprechen den einzelnen Ereignissen/Reizen (s. Schema des zeitlichen Ablaufes), die einzelnen Messparameter sind, wie aus der Legende ersichtlich, farblich kodiert abgebildet.

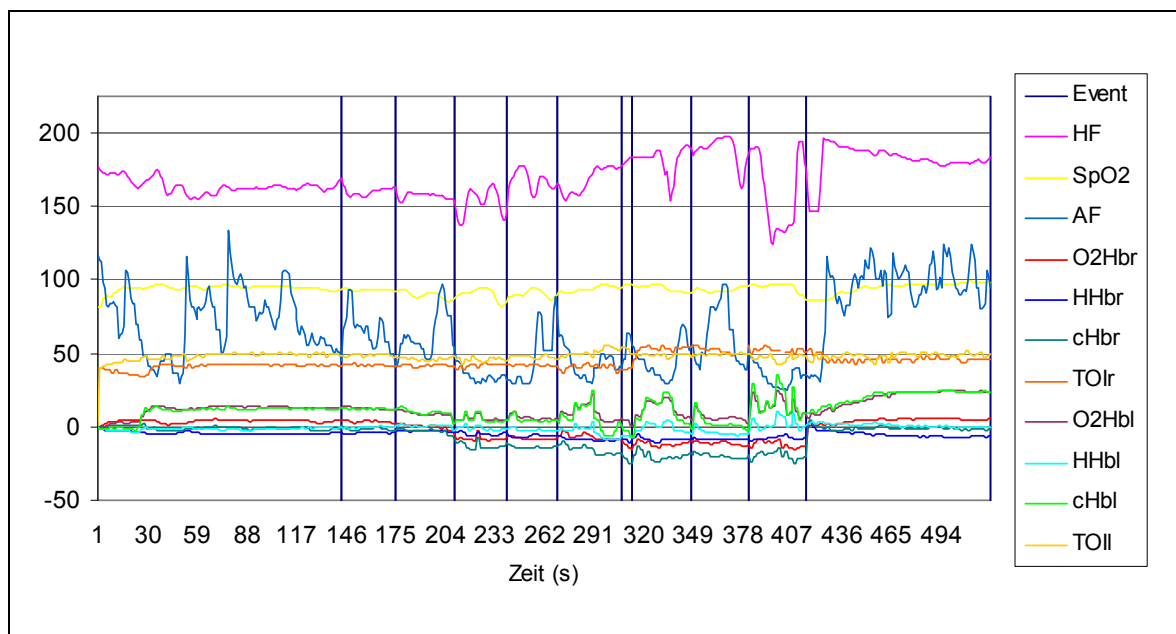


Abbildung 9: Darstellung der Messparameter (Kind 19)

Um vergleichbare Werte zu erhalten und unterschiedliche Zwischenzeiten ausgleichen zu können, wurden Mittelwerte über definierte Zeiträume gebildet. Die Baseline 1, d.h. die Grundlinie vor dem ersten Reiz, wurde über 30s gemittelt, alle weiteren Grundlinien (BL 2-8) wurden über 10s gemittelt.

In der statistischen Analyse erfolgte ein Vergleich der Messwerte zum einen mit der Baseline 1 zum anderen mit der dem Reiz vorangehenden Baseline. Ein Vergleich der Messwerte mit der Baseline 1 ermöglicht es, eine Veränderung zum Ausgangsniveau zu

detektieren. Durch einen Vergleich mit der dem Reiz vorangehenden Baseline wird eine Veränderung als direkte Reaktion auf den erfolgten Reiz ermittelt.

Da die zeitliche Markierung der einsetzenden Reize manuell erfolgte, endeten diese Zeiträume jeweils 3s vor dem Reiz um für den Fall, dass die Markierung etwas versetzt erfolgte, eine Überschneidung zu vermeiden. Die Reaktion auf den Stimulus wurde über 5s ab dem erfolgten Reiz erfasst (s. Abb. 10 und 11).

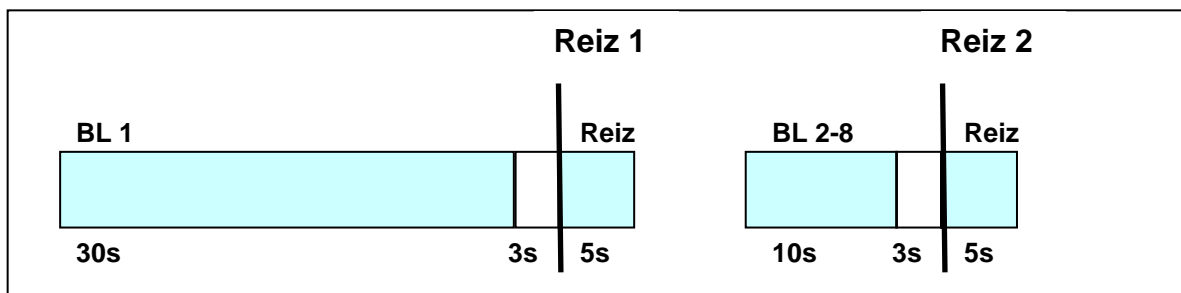


Abbildung 20: schematische Darstellung der Auswertungszeiträume

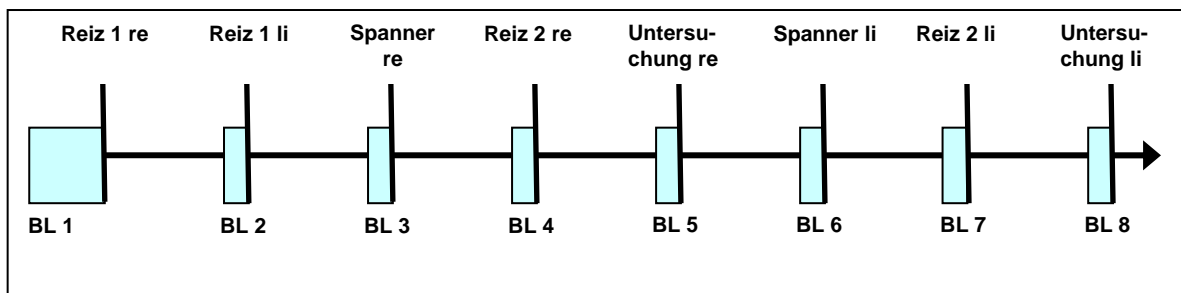


Abbildung 31: schematische Darstellung des Messablaufs

Die statistische Analyse wurde in IBM SPSS® 18.0 durchgeführt und erfolgte mittels zweier nicht-parametrischer Testverfahren. Diese wurden angewendet, da nicht davon auszugehen war, dass eine Normalverteilung der Messwerte vorlag.

Zunächst wurde für jeden Parameter mittels Friedman-Tests überprüft, ob innerhalb der Messreihe mit einer Vielzahl von Messpunkten, die oben im Detail beschrieben sind, signifikante Unterschiede vorlagen. Konnte ein Unterschied nachgewiesen werden, wurden im zweiten Schritt die Messwerte im Paarvergleich unter Verwendung des Wilcoxon-Tests auf eine statistische Signifikanz überprüft. Hierbei wurden die Messwerte an den unterschiedlichen Messpunkten jeweils mit der Baseline 1 und mit der dem Messzeitpunkt direkt vorangehenden Baseline verglichen. Auf eine Adjustierung des Signifikanzniveaus wurde verzichtet.

Als statistisch signifikant wurde ein Unterschied bei einem Signifikanzwert von $p \leq 0,05$ betrachtet. Sowohl für den Friedman-Test als auch für den Wilcoxon-Test wurde die exakte Irrtumswahrscheinlichkeit berechnet.

Bedingt durch diese strenge Vorgehensweise, bei der nacheinander zunächst der Friedman- dann der Wilcoxon-Test durchgeführt wird, werden möglicherweise einige Unterschiede nicht erkannt, wenn bei nicht-signifikantem Ergebnis des Friedman-Testes auf die Prüfung der Signifikanz zwischen Messpunkten verzichtet würde. Aus diesem Grund wurde, sofern die Rohdaten einen Unterschied nahelegten, auch bei nicht signifikantem Friedman- Testergebnis der Wilcoxon-Test durchgeführt. Signifikanzen, die unter diesen Umständen evident wurden, sind gekennzeichnet, da diese mit Vorsicht bewertet werden müssen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 20 Kinder im Zeitraum von Mai bis Dezember 2009 im Perinatalzentrum sowie der Station K4 der Klinik für Kinderheilkunde I, Neonatologie des Universitätsklinikums Essen untersucht. Von diesen Kindern waren 9 weiblich und 11 männlich. Die Daten zu den einzelnen Kindern sind im Folgenden tabellarisch dargestellt. Das Gestationsalter bei Geburt lag im Median bei 29+4 SSW (min 23+6 SSW, max 40+0 SSW), das Geburtsgewicht lag im Median bei 1230g, bei einem minimalen Gewicht von 650g und einem maximalen von 2780g. Zum Zeitpunkt der Untersuchung wogen die Kinder zwischen 1300g und 3070 g bei einem Median von 2068g. Das korrigierte Alter zum Untersuchungszeitpunkt lag zwischen 31+1 SSW und 44+4 SSW, der Median bei 35+2 SSW. Die Kopplung der Studie an die augenärztliche Screening-Untersuchung Frühgeborener gemäß der AWMF Leitlinie 024-010 von 2007, auch publiziert 2008 von Jandek et al. (32), resultierte in einem Patientenkollektiv mit einem korrigierten Alter von 31 - 44 SSW.

17 Kinder hatten ein Gestationsalter unter 32 Wochen und waren damit typische ROP-Screening Frühgeborene. 3 Kinder wurden untersucht, weil sie über mehr als 3 Tage Sauerstoff erhalten hatten. Eines dieser Kinder hatte mit 40 SSW ein Gestationsalter, was im Prinzip schon jenseits der Screening-Grenze lag. Aus klinischen Erwägungen hatte man sich jedoch entschlossen, ein Screening durchzuführen.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden 2 Kinder (Kind 4, Kind 17) mittels nasalem CPAP (continous positive airway pressure) in ihrer Atmung unterstützt, ein Kind (Kind 9) erhielt zusätzlichen Sauerstoff über den Inkubator. Alle anderen Kinder atmeten spontan und ohne zusätzliche Sauerstoffapplikation. In der Schädelsonographie war bei keinem der Kinder eine gravierende Schädigung nachweisbar: keine höhergradigen Hirnblutungen, keine zystische periventrikuläre Leukomalazie und keine zerebrale Fehlbildung. Bei 2 Kindern (Kind 2, Kind 5) zeigten sich Plexuszysten. 2 Kinder (Kind 3, Kind 17) hatten eine verstärkte periventrikuläre Echogenität. Eine IVH[°]I wurde bei Kind 11 sowie Kind 19 und eine IVH[°]II bei Kind 6 nachgewiesen. Bei einem Kind (Kind 14) wurde lediglich der Verdacht auf eine stattgehabte, subependymale Blutung gestellt. Bei einem der Kinder (Kind 10) wurde erst nach der Untersuchung die Diagnose eines Oro-fazio-digitalen (OFD)

Syndroms (Typ II Mohr) gestellt. Alle Kinder konnten in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden.

Die augenärztlichen Befunde der Kinder waren wie folgt: Bei 13 Kindern konnte keine Retinopathie festgestellt werden, hier bestand lediglich eine nicht vollständig vaskularisierte Netzhaut (u.N.: unreife Netzhaut). Sie erhielten die Untersuchungen bis zur vollständigen Vaskularisierung der Netzhaut. Sieben der untersuchten Kinder wiesen eine jeweils seitengleiche ROP auf, davon 3 Kinder (Kind 9, Kind 11, Kind 15) mit Ausprägung in °I, 3 Kinder (Kind 4, Kind 13, Kind 19) in °II und ein Kind (Kind 6) wies eine ROP °III+ auf. Dieses Kind wurde erfolgreich mittels Laserkoagulation therapiert.

Patient-Nr.	Gestationsalter (Woche)	Geburtsgewicht (g)	Korrigiertes Alter (Wo+Tagen)	Gewicht bei Untersuchung (g)	Maschinelle Atemunterstützung /Sauerstoffgabe	Grad Retinopathia praematurorum (max. Ausprägung)	Kranieller Ultraschall (nach Papile)
1	28	700	36+2	1400	keine	u. N.	o. path. Bef.
2	33	1500	38+1	2470	keine	u. N.	Plexuszysten
3	29	700	34+5	1330	keine	u. N.	periventr. Echogenitätsanhebung
4	25	700	33+6	1570	PEEP	re: II°, li: II°	o. path. Bef.
5	28	1200	36+5	3070	keine	u. N.	Plexuszyste li.
6	23	700	35+2	2030	keine	re:III+° li:III+°	IVH °II
7	28	1000	44+4	2800	keine	re: I°, li: I°	o. path. Bef.
8	30	1200	35+2	1610	keine	u. N.	o. path. Bef.
9	26	1100	34+6	2210	zusätzlich O ₂	u. N. (re: I°, li: I°)	o. path. Bef.
10	35	2400	36+2	2020	keine	u. N.	o. path. Bef.
11	27	1000	33+1	1840	keine	re: I°, li: I°	IVH °I
12	32	1800	36+5	2650	keine	u. N.	o. path. Bef.
13	28	770	39+5	2475	keine	re: II°, li: II°	o. path. Bef.
14	27	1200	33+3	2160	keine	u. N.	V.a. subependym. Blutung
15	29	1400	34+2	2120	keine	re: I°, li: I°	o. path. Bef.
16	30	1500	35+2	2200	keine	u. N.	o. path. Bef.
17	25	800	31+1	1500	PEEP	u. N.	periventr. Echogenitätsanhebung
18	32	1300	35+2	1620	keine	u. N.	o. path. Bef.
19	28	900	33+0	1300	keine	re: II°, li: II°	IVH °I rechts
20	40	2800	43+4	2990	keine	u. N.	o. path. Bef.

Tabelle 1: Patientenkollektiv

Aus Datenschutzgründen wurde auf die Angabe des Geschlechtes verzichtet, das Gestationsalter lediglich in kompletten Wochen angegeben und das Geburtsgewicht wurde auf 100g gerundet

3.2 Einhaltung des Studienprotokolls

3.2.1 Zeitlicher Ablauf

Bei der Erstellung des Studienprotokolls wurde berücksichtigt, dass die Messung parallel zu einer medizinisch indizierten augenärztlichen Untersuchung durchgeführt werden sollte, die teilweise ein Überziehen der geplanten Zeiten erforderte. Somit wurde während der Durchführung lediglich darauf geachtet, dass die Mindestdauer der Ableitungszeiten eingehalten wurde. Durch die genaue Definition der untersuchten Zeitspanne (30s, 10s, 5s) für die später berechneten Mittelwerte, die deutlich unter den Ableitungszeiten des Studienprotokolls liegen, hatten diese Unterschiede zwischen den Messungen keinen Einfluss auf die spätere Auswertung.

Die einzigen Unterschreitungen der geplanten Messzeit ergaben sich bei der auf 2 Minuten angesetzten Vorbeobachtung. Bei einigen Kindern wurde die Untersuchung nach mehreren frustrierten Versuchen, eine geeignete, zweiminütige Baseline zu erhalten, früher gestartet, da eine weitere Wartezeit aus organisatorischen Gründen seitens des Augenarztes nicht möglich war. Bei allen Kindern wurden jedoch 30 Sekunden, die für die Bestimmung eines Mittelwertes der Baseline 1 verwendet wurden, als Vorbeobachtungszeit eindeutig überschritten.

3.2.2 Verhaltenszustand der Kinder

Der erste Reiz (Lichtreiz auf das geschlossene rechte Auge) wurde bei jeweils ruhigem Kind mit geschlossenen Augen durchgeführt.

In den meisten Fällen änderte sich der Verhaltenszustand erst beim Einsetzen des Lidspanners, wobei die Kinder deutlich unruhiger wurden. Alle Kinder begannen im Laufe der Untersuchung zu schreien und sich zu bewegen, die Messdetektoren konnten bis auf einen Fall (s.u.), zusätzlich von der Schwester am Hinterkopf des Kindes fixiert werden.

Nach Studienprotokoll wäre die Messung sofort abgebrochen worden, wenn es zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Kindes gekommen wäre, was bei keiner der Untersuchungen der Fall war.

3.3 Auswertbarkeit der erstellten Daten

Wie bereits oben erwähnt, konnte bei 9 von 20 Kindern keine adäquate zweiminütige Grundlinie (Baseline 1) aufgezeichnet werden. Bei 2 Kindern (Kind 8, Kind 16) war die Dauer der Grundlinie über 100s, bei 3 Kindern (Kind 15, Kind 17, Kind 18) ca. 60 Sekunden lang. Da die für die Berechnung der Mittelwerte verwendeten 30s vor dem ersten Reiz einen deutlichen Abstand zu den letzten Schwankungen zeigten, konnten diese Messungen dennoch in die Studie eingeschlossen werden.

Bei den Kindern 1, 2 und 4 war die erreichte Grundlinie nicht ausreichend konstant, um einen verwertbaren Mittelwert für die Baseline 1 zu errechnen, so dass sie nicht in die Studie eingeschlossen wurden.

Bei 3 Kindern zeigten sich deutliche Artefakte (Kind 10, Kind 12, Kind 14) kurz nach Beginn der Messung, die allerdings nicht in für die Mittelwerte relevanten Zeiten fielen, so dass sich keine Konsequenz für die Auswertbarkeit der Daten ergab.

Die Untersuchung eines Kindes (Kind 7) musste nach „Untersuchung rechts“ für etwa 15 Minuten unterbrochen werden, weil sich technische Probleme bei den Untersuchungsinstrumenten des Augenarztes ergaben. Da die NIRS vor der Fortsetzung der Untersuchung nicht neu kalibriert werden konnte, wurden die NIRS-Parameter ab „Einsetzen des Spanner links“ nicht in die Auswertung aufgenommen.

Ein Kind (Kind 3) bewegte sich während der Untersuchung so heftig, dass die Fixierung der Messdetektoren nicht ausreichend war und sich bei den Messwerten ausgeprägte Schwankungen und Ausfälle zeigten. Diese Messung wurde ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen.

Bei 2 Kindern (Kind 8, Kind 12) wurde aufgrund eines technischen Fehlers die Sauerstoffsättigung nicht registriert, wobei beide Kinder gesund und hämodynamisch stabil waren, so dass zumindest nicht von größeren Schwankungen der Sättigung unter der Messdauer ausgegangen werden muss.

Insgesamt wurden 16 der 20 Kinder in die Auswertung aufgenommen.

3.4 Messparameter

In den folgenden Abschnitten werden die untersuchten Parameter veranschaulicht. Aufgeführt sind die direkt gemessenen sowie die berechneten NIRS Parameter jeweils für den rechten und den linken Sensor und die Vitalparameter. Dabei sind die NIRS Parameter als Änderungen von der Baseline, welche als Bezugspunkt auf Null gesetzt wurde, dargestellt (Ausnahme: TOI). Um einen direkten Vergleich zu ermöglichen, werden Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum sowie die Ergebnisse der statistischen Berechnung (Wilcoxon-Test) tabellarisch aufgeführt. Die Grafiken dienen der Visualisierung und ermöglichen es auch nicht signifikante Tendenzen zu erkennen. Hierzu wurden Boxplotdiagramme verwendet, die jeweils den Median, das erste und dritte Quartil sowie Minimum und Maximum darstellen. Zur Verbesserung der Übersicht sind die Boxplots der eigentlichen Reize in dunkelblau und die der direkt vorangehenden Baseline in hellblau abgebildet.

Für die Kennzeichnung von statistisch signifikanten Änderungen wird ein Stern verwendet. Bei den Messungen, bei denen sich signifikante Werte nur im Wilcoxon-Test zeigten, der Friedman-Test zuvor jedoch keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Messreihe gezeigt hatte, ist die Markierung grau.

★ $p \leq 0,05$ für die Signifikanz gegen die Baseline 1

☆ $p \leq 0.05$ für die Signifikanz gegen die Baseline vor dem untersuchten Reiz

Auf eine Darstellung eines Vergleichs der rechten mit der linken Messseite wurde verzichtet. Es konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden.

Da in der Auswertung ein Schwerpunkt auf die Veränderung von O₂Hb und HHb zu den Zeitpunkten „Reiz 1 rechts“ und „Reiz 1 links“ gelegt werden soll, wurden Ausschnitte aus den Diagrammen vergrößert, um eine bessere Übersicht zu erhalten.

3.4.1 Oxygeniertes Hämoglobin (O₂Hb)

O₂Hb rechts

Der Friedman-Test zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den 16 Messpunkten. Für jeden Messpunkt wurde der Wilcoxon-Test zur Baseline vor der gesamten Messreihe (BL 1) und zur jeweils vorangehenden Baseline (BL) durchgeführt. Hier zeigt sich ein signifikanter Anstieg ($p=0,043$) des O₂Hb nach dem „Reiz 2 links“ zur vorangehenden BL. Bei negativem Friedman-Test kann es sich hierbei um einen „Zufall“ handeln, zumal das Signifikanzniveau nicht hoch ist. Insgesamt fällt auf, dass alle 8 Mittelwerte an den Messpunkten und 7 von 8 Medianwerten unterhalb der BL 1 liegen.

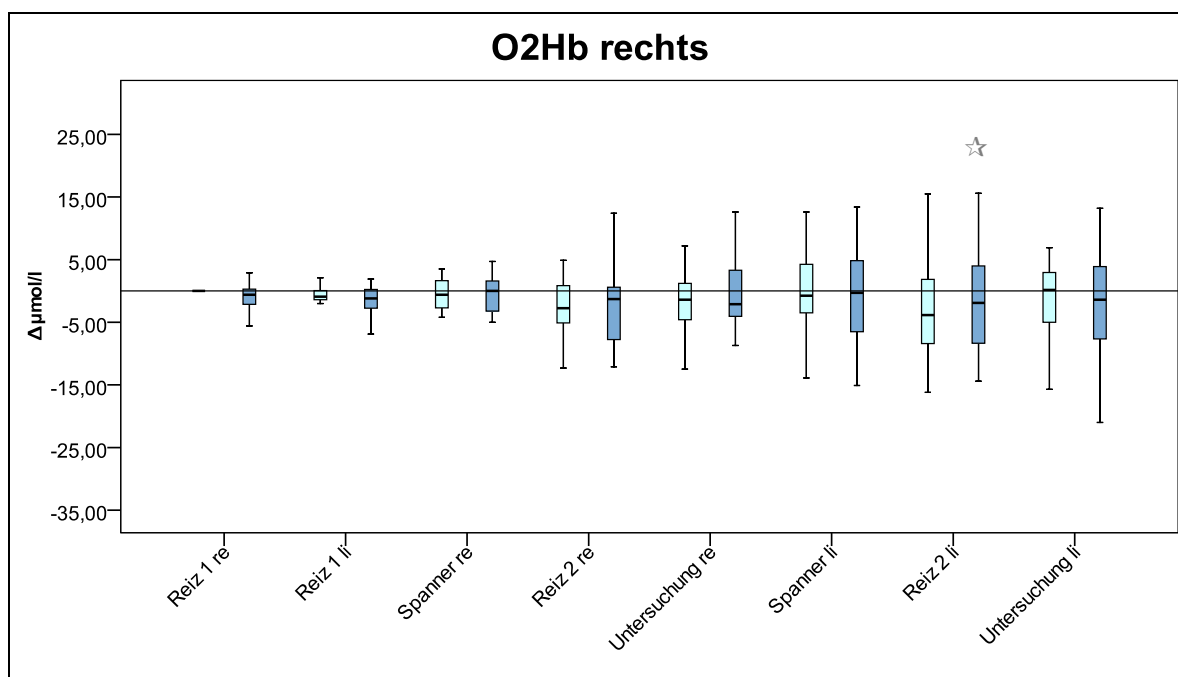


Abbildung 42: . Verlauf von O₂Hb zum Ausgangsniveau (BL1) bei den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

Verlauf der augenärztlichen Untersuchung	Mittelwert (Δμmol/l)	Median (Δμmol/l)	Minimum (Δμmol/l)	Maximum (Δμmol/l)	Standardabweichung (Δμmol/l)	Fallzahl n	Signifikanz gg vorangehende BL (p=)	Signifikanz gg BL 1 (p=)
Baseline	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	16		
Reiz 1 re	-1,1	-0,6	-7,3	2,9	2,6	16	0,115	0,115
Reiz 1 li	-1,0	-1,2	-6,9	9,0	3,6	16	0,114	0,093
Spanner re	-0,9	0,0	-12,5	11,2	5,6	16	0,698	0,623
Reiz 2 re	-2,1	-1,3	-12,1	12,4	6,4	16	0,733	0,148
Untersuchung re	-1,0	-2,1	-15,9	12,6	6,7	16	0,623	0,535
Spanner li	-1,5	-1,0	-15,1	13,4	8,5	15	0,955	0,629
Reiz 2 li	-0,9	-1,9	-13,9	15,6	8,5	15	*0,043	0,438
Untersuchung li	-2,0	-0,5	-17,9	13,2	8,3	15	0,109	0,234

Tabelle 2: O₂Hb rechts – Änderungen zur BL1 (Δμmol/l)

O₂Hb links

Für die linke Seite zeigt der Friedman-Test keine signifikante Veränderung des O₂Hb im Messverlauf. Im Wilcoxon-Test besteht ein signifikanter Abfall ($p=0,014$) des oxygenierten Hämoglobins nach dem „Reiz 1 links“ zur BL1. Auch hier kann wegen des negativen Friedman-Test Ergebnisses keine überzeugende Aussage zur Signifikanz gemacht werden.

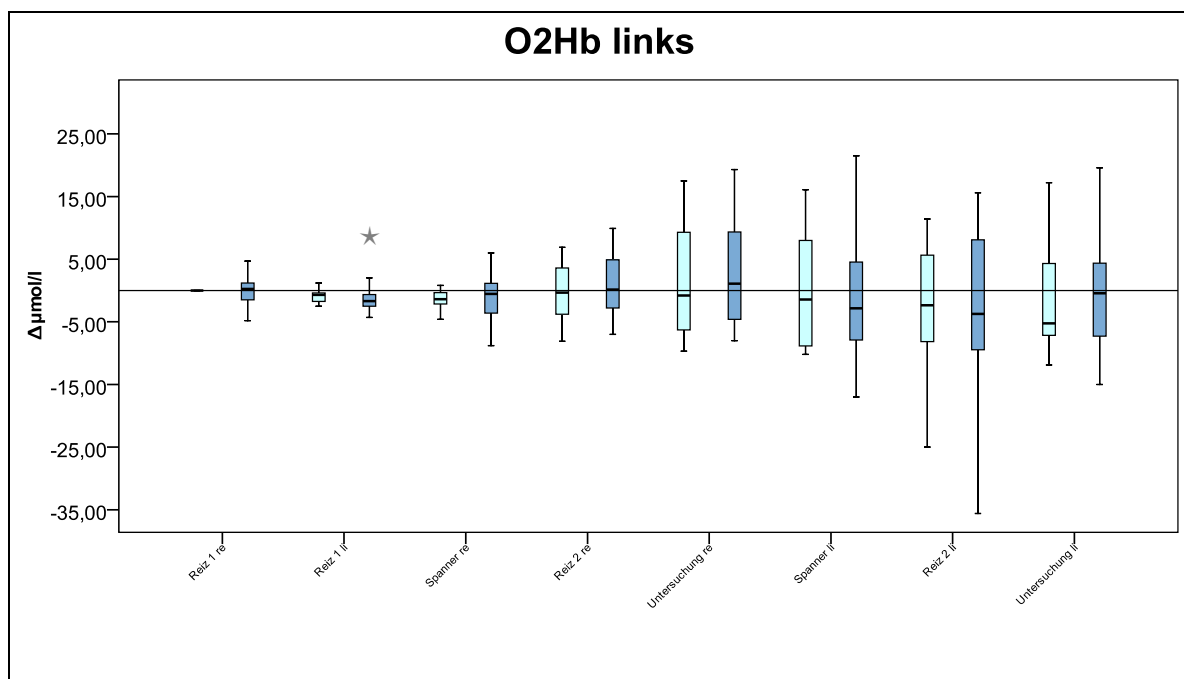


Abbildung 53: O₂Hb links - Änderungen zur BL1

Verlauf der augenärztlichen Untersuchung	Mittelwert (Δμmol/l)	Median (Δμmol/l)	Minimum (Δμmol/l)	Maximum (Δμmol/l)	Standardabweichung (Δμmol/l)	Fallzahl n	Signifikanz gg vorangehende BL (p=)	Signifikanz gg BL 1 (p=)
Baseline	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	16		
Reiz 1 re	0,0	0,3	-4,8	4,7	2,4	16	0,959	0,959
Reiz 1 li	-1,4	-1,7	-4,3	2,0	1,8	16	0,232	*0,014
Spanner re	-0,6	-0,5	-8,8	13,1	5,4	16	1,000	0,501
Reiz 2 re	2,2	0,2	-7,0	26,3	8,0	16	0,061	0,569
Untersuchung re	2,2	1,1	-8,0	19,3	8,2	16	0,208	0,438
Spanner li	-1,3	-3,8	-17,0	21,5	10,5	15	0,691	0,46
Reiz 2 li	-0,7	-3,4	-35,6	34,5	15,6	15	0,836	0,679
Untersuchung li	0,1	-0,3	-35,6	40,1	16,7	15	0,938	0,605

Tabelle 3: O₂Hb links – Änderungen zur BL1 (Δμmol/l)

Verlauf O₂Hb bei Reiz 1 rechts und links

Bei Reiz 1 rechts und links fällt O₂Hb in der Tendenz ab.

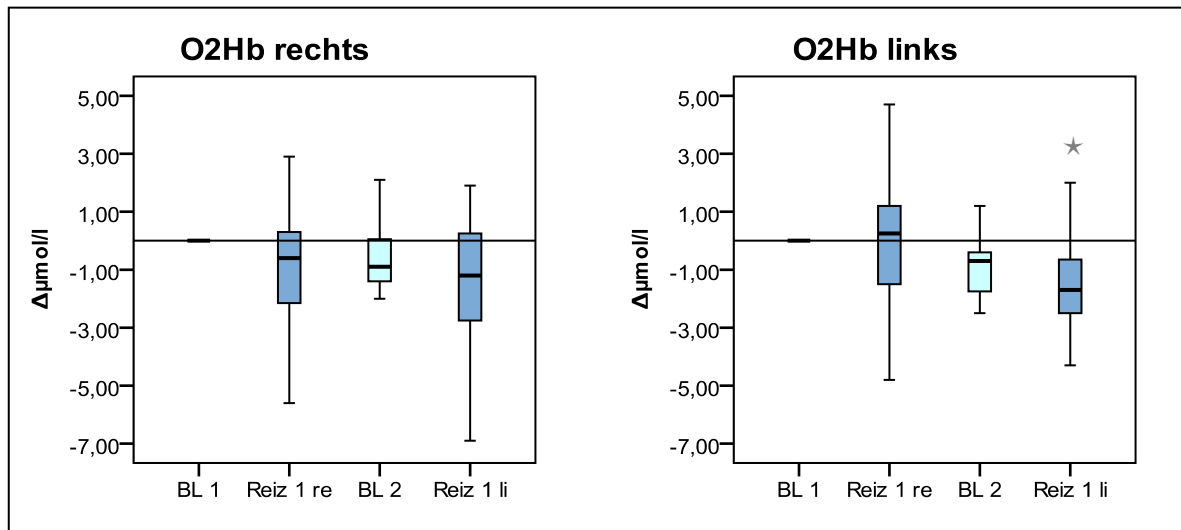


Abbildung 64: O₂Hb bei Reiz 1

3.4.2 Desoxygeniertes Hämoglobin (HHb)

HHb rechts

Der Friedman-Test ist statistisch signifikant ($p=0,028$). Das HHb zeigt im Wilcoxon-Test einen signifikanten Anstieg für „Spanner links“ ($p=0,036$) sowie „Untersuchung links“ ($p=0,039$) gegenüber BL 1. Bei der Betrachtung der Mittelwerte und Mediane fällt auf, dass fast alle Werte oberhalb der BL 1 liegen.

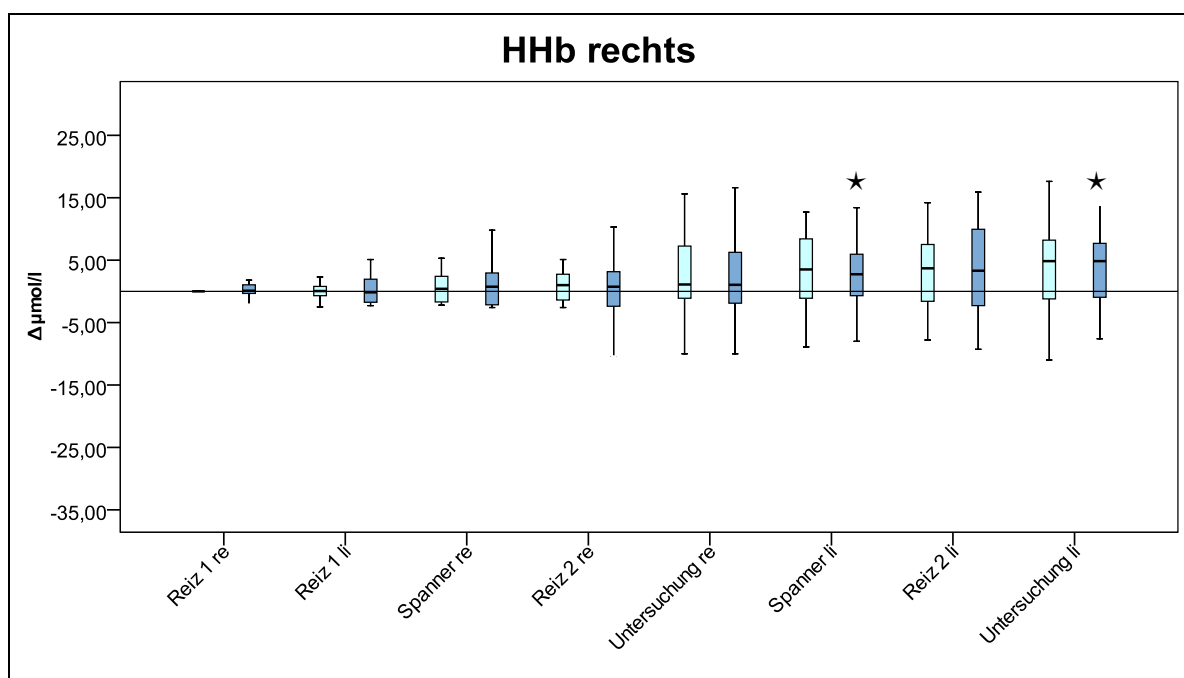


Abbildung 75: HHb rechts – Änderungen zur BL 1

Verlauf der augenärztlichen Untersuchung	Mittelwert ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Median ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Minimum ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Maximum ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Standard- abweichung ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Fallzahl n	Signifikanz gg vorangehende BL ($p=$)	Signifikanz gg BL 1 ($p=$)
Baseline	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	16		
Reiz 1 re	0,4	0,1	-2,7	7,4	2,2	16	0,569	0,569
Reiz 1 li	-0,4	-0,1	-13,2	5,1	4,0	16	0,950	0,877
Spanner re	0,1	0,7	-12,2	9,8	5,7	16	0,576	0,717
Reiz 2 re	0,5	0,7	-11,0	10,3	5,9	16	0,752	0,623
Untersuchung re	2,0	1,0	-10,0	16,6	6,1	16	0,509	0,215
Spanner li	3,5	3,2	-8,0	13,4	5,8	15	0,509	*,036
Reiz 2 li	3,1	1,9	-9,3	15,9	7,5	15	0,938	0,245
Untersuchung li	3,9	3,9	-7,6	21,4	7,5	15	0,438	0,179

Tabelle 4: HHb rechts – Änderungen zur BL1 ($\Delta\mu\text{mol/l}$)

HHb links

Für die linke Seite zeigt der Friedman-Test keinen signifikanten Unterschied der Werte innerhalb der Messreihe an. Im Wilcoxon Test ist ein signifikanter Anstieg des HHb für die Reize „Reiz 2 rechts“ ($P=0,008$) und „Untersuchung rechts“ ($p=0,02$) im Vergleich zu BL 1 zu zeigen, was wiederum nicht eindeutig als signifikant zu werten ist. Auch hier zeigen sich durchgehend höhere HHb-Werte als BL 1 Werte im Messverlauf.

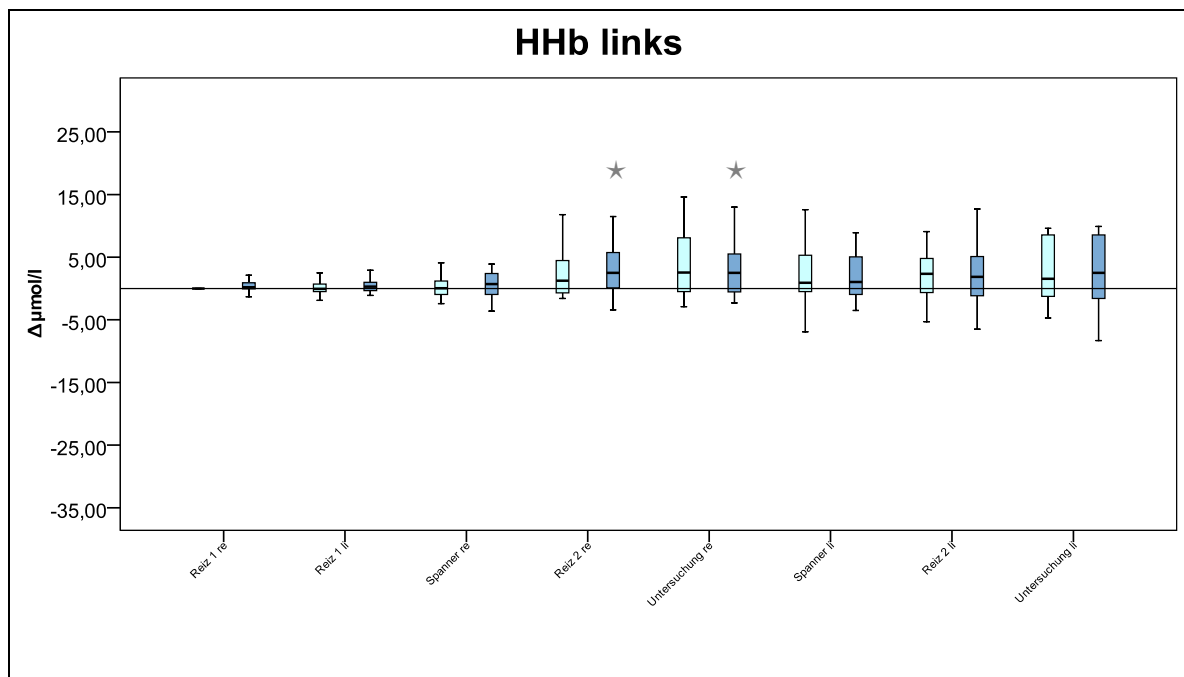


Abbildung 86: HHb links – Änderungen zur BL 1

Verlauf der augenärztlichen Untersuchung	Mittelwert ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Median ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Minimum ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Maximum ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Standardabweichung ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Fallzahl n	Signifikanz gg vorangehende BL ($p=$)	Signifikanz gg BL 1 ($p=$)
Baseline	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	16		
Reiz 1 re	0,7	0,2	-1,3	5,0	1,7	16	0,167	0,167
Reiz 1 li	0,3	0,3	-3,2	2,9	1,4	16	0,508	0,244
Spanner re	1,3	0,7	-3,6	9,5	3,4	16	0,441	0,224
Reiz 2 re	2,9	2,5	-3,4	11,5	3,8	16	0,396	*,008
Untersuchung re	3,6	2,5	-2,3	16,3	5,4	16	0,610	*,020
Spanner li	3,1	1,7	-3,5	20,3	5,9	15	0,485	0,061
Reiz 2 li	3,3	1,5	-6,5	24,7	7,8	15	0,422	0,326
Untersuchung li	4,1	2,3	-8,3	30,7	9,0	15	0,938	0,224

Tabelle 5: HHb links – Änderungen zur BL1 ($\Delta\mu\text{mol/l}$)

Verlauf HHb bei Reiz 1 rechts und links

Bei Reiz 1 rechts und links zeigt sich hier keine erkennbare Änderung.

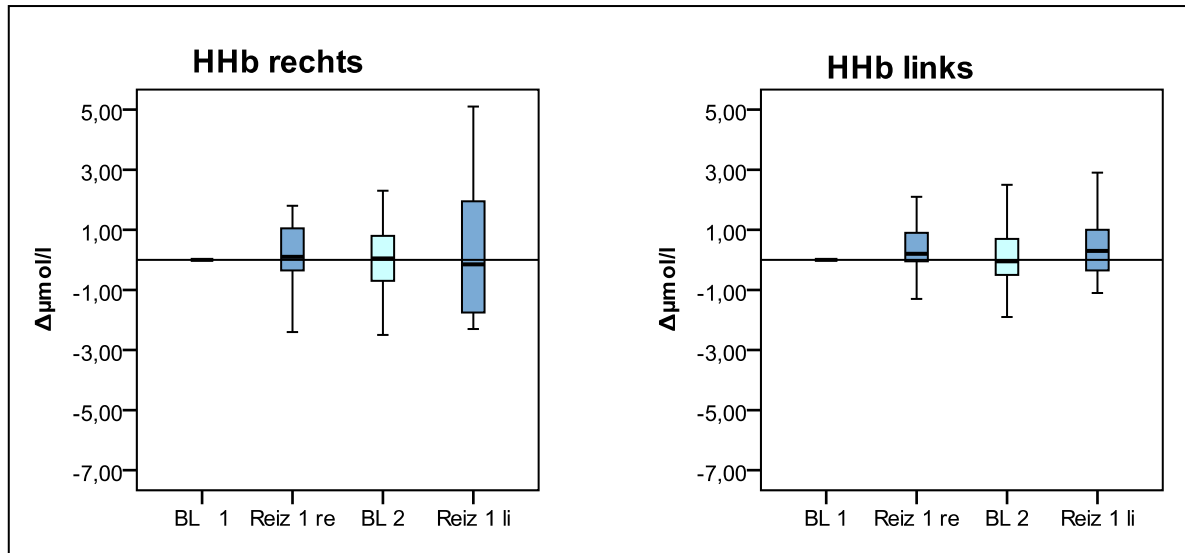


Abbildung 97: HHb bei Reiz 1

3.4.3 Totales Hämoglobin (tHb)

tHb rechts

Es zeigt sich keine signifikante Veränderung des totalen Hämoglobins. Auf die Durchführung des Wilcoxon-Testes zwischen BL und Messpunkten wurde verzichtet, da auch die Darstellung und die Betrachtung von Mittelwerten und Medianen keine Hinweise auf Änderungen ergaben.

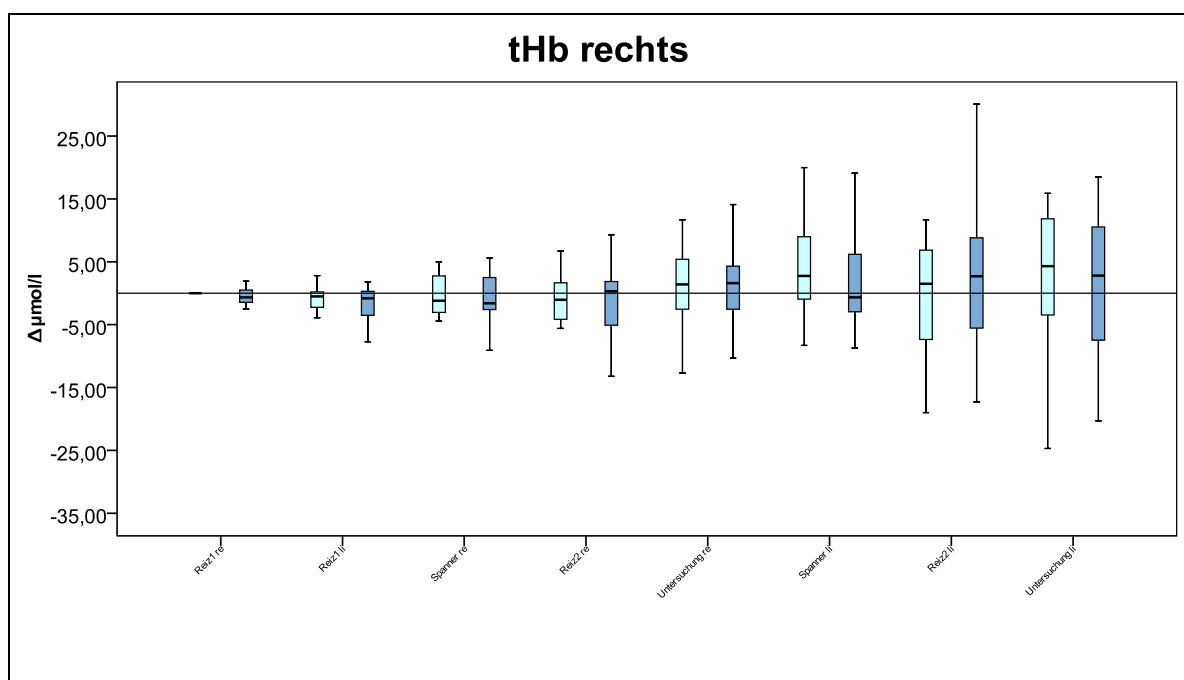


Abbildung 108: tHb rechts – Änderungen zur BL 1

Verlauf der augenärztlichen Untersuchung	Mittelwert (Δμmol/l)	Median (Δμmol/l)	Minimum (Δμmol/l)	Maximum (Δμmol/l)	Standardabweichung (Δμmol/l)	Fallzahl n	Signifikanz gg vorangehende BL (p=)	Signifikanz gg BL 1 (p=)
Baseline	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	16		
Reiz 1 re	-0,8	-0,7	-6,9	1,9	2,0	16	0,155	0,155
Reiz 1 li	-1,5	-0,8	-7,7	1,8	2,7	16	0,325	0,066
Spanner re	-0,9	-1,6	-21,5	14,1	7,9	16	0,776	0,485
Reiz 2 re	-1,7	0,3	-22,5	15,1	8,8	16	0,836	0,535
Untersuchung re	1,0	1,6	-10,3	14,1	6,4	16	0,918	0,485
Spanner li	2,0	-0,7	-16,7	19,1	9,4	15	0,776	0,46
Reiz 2 li	2,3	3,3	-17,3	30,1	12,1	15	0,124	0,569
Untersuchung li	1,8	5,3	-20,3	18,5	11,5	15	0,352	0,737

Tabelle 6: tHb rechts – Änderungen zur BL1 (Δμmol/l)

tHb links

Im Verlauf der Untersuchung ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Veränderungen des totalen Hämoglobins.

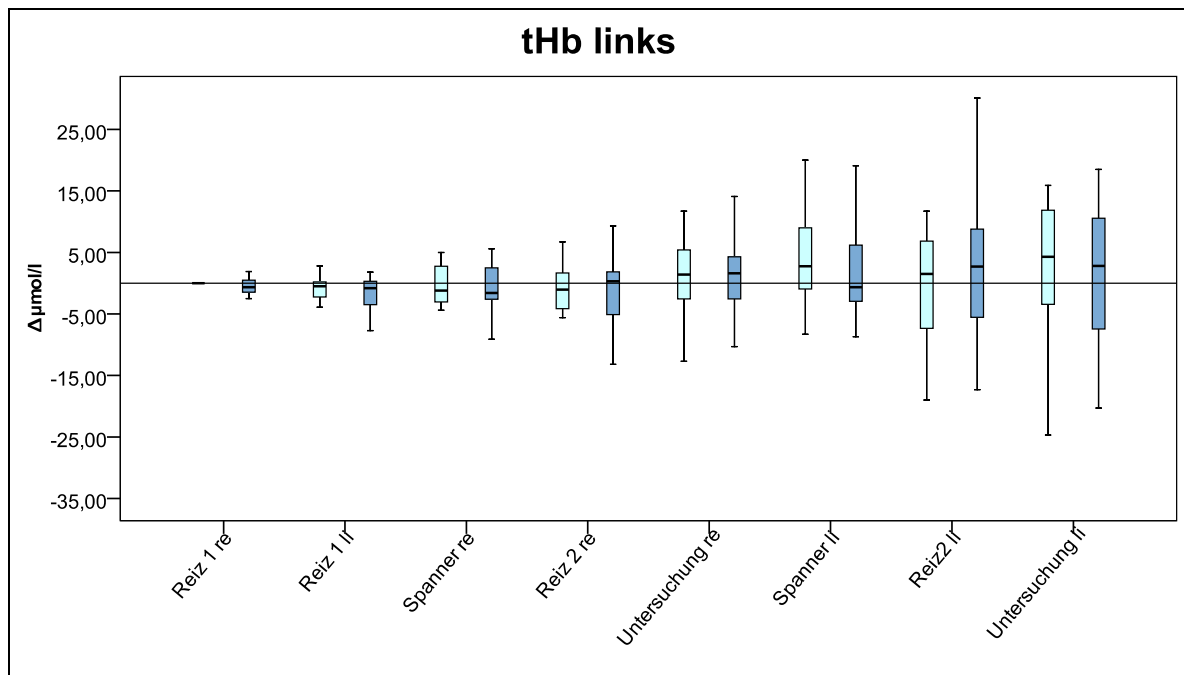


Abbildung19: tHb links – Änderungen zur BL 1

Verlauf der augenärztlichen Untersuchung	Mittelwert ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Median ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Minimum ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Maximum ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Standard- abweichung ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Fallzahl n	Signifikanz gg vorangehende BL (p=)	Signifikanz gg BL 1 (p=)
Baseline	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	16		
Reiz 1 re	0,5	0,1	-2,7	9,1	2,7	16	0,798	0,789
Reiz 1 li	-1,3	-1,1	-7,4	2,2	2,5	16	0,569	0,079
Spanner re	0,6	1,5	-12,9	20,5	7,6	16	0,756	0,938
Reiz 2 re	4,9	3,4	-8,3	37,9	11,2	16	0,079	0,163
Untersuchung re	5,7	3,5	-8,9	35,7	12,3	16	0,918	0,955
Spanner li	1,8	-1,0	-18,3	41,9	15,9	15	1,000	0,955
Reiz 2 li	2,6	-1,3	-42,1	59,3	22,9	15	0,518	0,877
Untersuchung li	4,2	2,3	-36,9	70,9	24,6	15	0,836	0,569

Tabelle 7: tHb links – Änderungen zur BL1 ($\Delta\mu\text{mol/l}$)

3.4.4 Gewebsoxygenierungsindex (TOI)

TOI rechts

Der Gewebsoxygenierungsindex an der rechten Messseite zeigte keine signifikante Veränderung im Laufe der Untersuchung. Sowohl Mittelwerte als auch Mediane fallen kontinuierlich im Untersuchungsverlauf ab.

Neben der Aufführung der absoluten Werte wurde zur besseren Darstellung des Verlaufs die Baseline vor Messbeginn auch für den TOI auf null gesetzt. Die statistischen Ergebnisse werden dadurch nicht beeinflusst. Es zeigt sich jedoch deutlicher, dass es während der Messung zu einer stetigen Abnahme des TOI kommt.

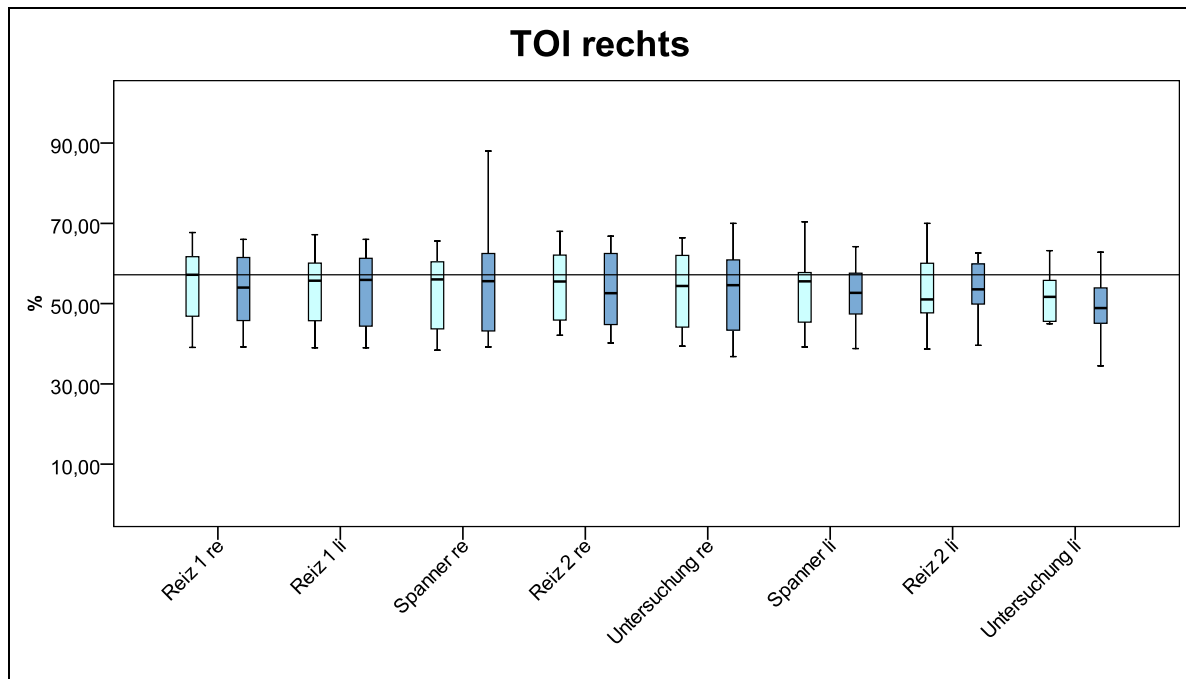


Abbildung 110: TOI rechts

Verlauf der augenärztlichen Untersuchung	Mittelwert (%)	Median (%)	Minimum (%)	Maximum (%)	Standard- abweichung (%)	Fallzahl n	Signifikanz gg vorangehende BL (p=)	Signifikanz gg BL 1 (p=)
Baseline	56,0	57,2	39,1	86,5	11,8	16		
Reiz 1 re	55,2	54,0	39,2	88,0	12,2	16	0,352	0,352
Reiz 1 li	55,0	55,9	39,0	88,0	12,3	16	0,780	0,155
Spanner re	54,9	55,0	39,2	88,0	13,6	15	0,477	0,629
Reiz 2 re	54,7	51,8	40,2	89,2	13,2	15	0,057	0,433
Untersuchung re	53,8	54,6	36,8	90,0	14,6	15	0,138	0,532
Spanner li	55,7	54,6	38,8	90,4	12,7	13	0,327	0,235
Reiz 2 li	55,0	53,3	39,6	85,2	10,5	13	0,279	0,177
Untersuchung li	50,8	48,9	34,5	78,8	9,9	15	0,513	*,010

Tabelle 8: TOI rechts (%)

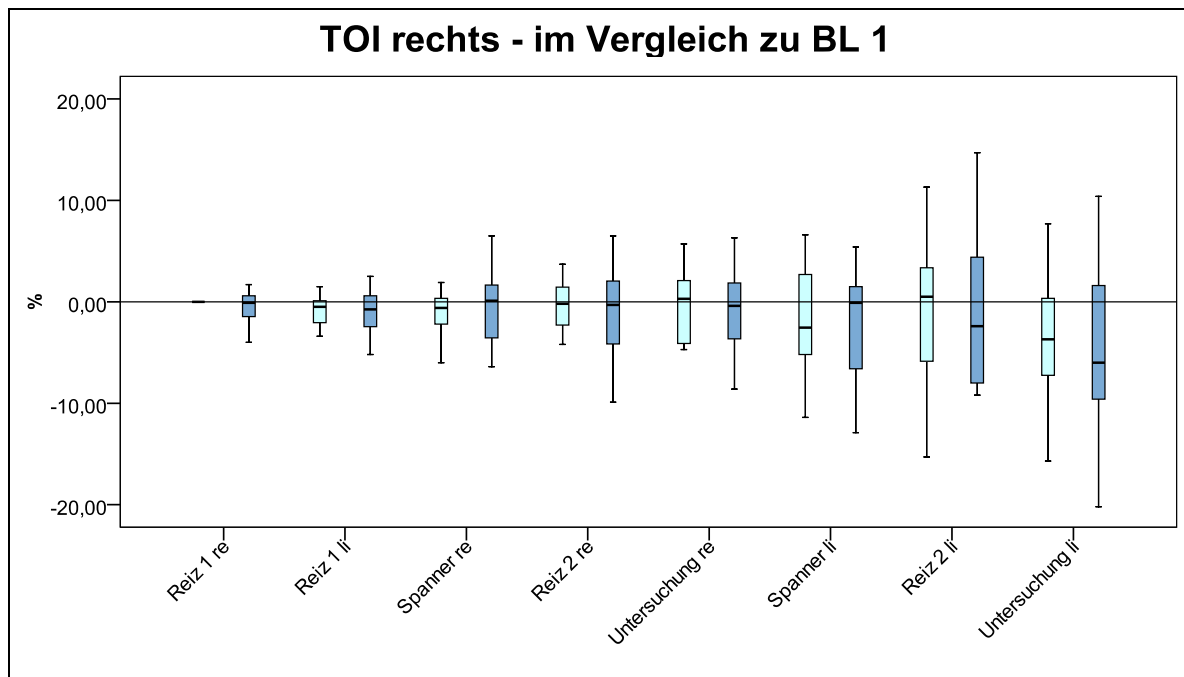


Abbildung 121: TOI rechts - Änderungen zur BL1

Verlauf der augenärztlichen Untersuchung	Mittelwert (%)l	Median (%)	Minimum (%)l	Maximum (%)l	Standard- abweichung (%)	Fallzahl n	Signifikanz gg vorangehende BL (p=)	Signifikanz gg BL 1 (p=)
Baseline	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	16		
Reiz 1 re	-0,9	-0,1	-7,5	1,7	2,4	16	0,352	0,352
Reiz 1 li	-1,0	-0,8	-7,8	5,5	3,1	16	0,780	0,155
Spanner re	-1,4	0,1	-16,2	6,5	5,3	15	0,477	0,629
Reiz 2 re	-1,6	-0,3	-16,2	6,5	5,7	15	0,057	0,433
Untersuchung re	-2,6	-0,4	-21,9	6,3	7,7	15	0,138	0,532
Spanner li	-2,5	-0,1	-12,9	5,4	5,8	13	0,327	0,235
Reiz 2 li	-1,8	-3,5	-9,2	13,0	6,7	13	0,279	0,177
Untersuchung li	-5,9	-6,5	-20,2	10,4	8,3	15	0,513	*,010

Tabelle 9: TOI rechts – Änderungen zur BL 1 (%)

TOI links

Der Friedman-Test ist auch für die linke Seite nicht signifikant. Im Wilcoxon-Test zeigt der TOI links bei „Untersuchung rechts“ einen signifikanten Abfall gegenüber BL 1 ($p=0,41$) sowie einen signifikanten Abfall von „Spanner rechts“ gegenüber der vorangehenden BL ($p=0,22$). Auch hier zeigt sich bei Betrachtung der Werte zu den einzelnen Messpunkten ein kontinuierlicher Abfall des TOI über den Messverlauf.

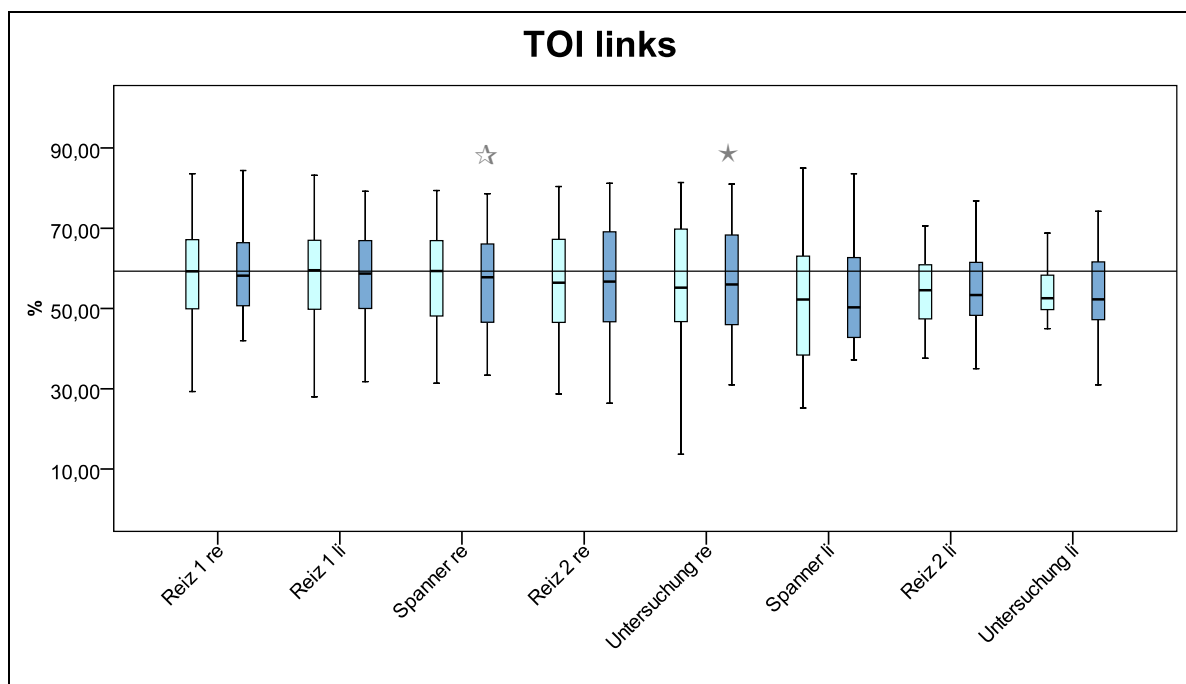


Abbildung 132: TOI links

Verlauf der augenärztlichen Untersuchung	Mittelwert (%)	Median (%)	Minimum (%)	Maximum (%)	Standard- abweichung (%)	Fallzahl n	Signifikanz gg vorangehende BL (p=)	Signifikanz gg BL 1 (p=)
Baseline	58,4	59,3	29,3	83,6	13,0	16		
Reiz 1 re	57,8	58,2	23,8	84,4	14,0	16	0,289	0,289
Reiz 1 li	57,9	58,7	31,8	79,2	12,4	16	0,450	0,393
Spanner re	56,5	57,8	33,4	78,6	13,2	16	*,022	0,088
Reiz 2 re	55,0	56,7	12,8	81,2	18,3	16	0,363	0,163
Untersuchung re	54,4	56,2	9,0	81,0	19,1	15	0,925	*,041
Spanner li	56,7	56,2	37,2	83,6	13,7	13	0,851	0,167
Reiz 2 li	55,9	53,4	35,0	76,8	12,3	13	0,438	0,215
Untersuchung li	53,6	53,0	31,0	74,2	12,1	13	0,462	0,187

Tabelle 10: TOI links (%)

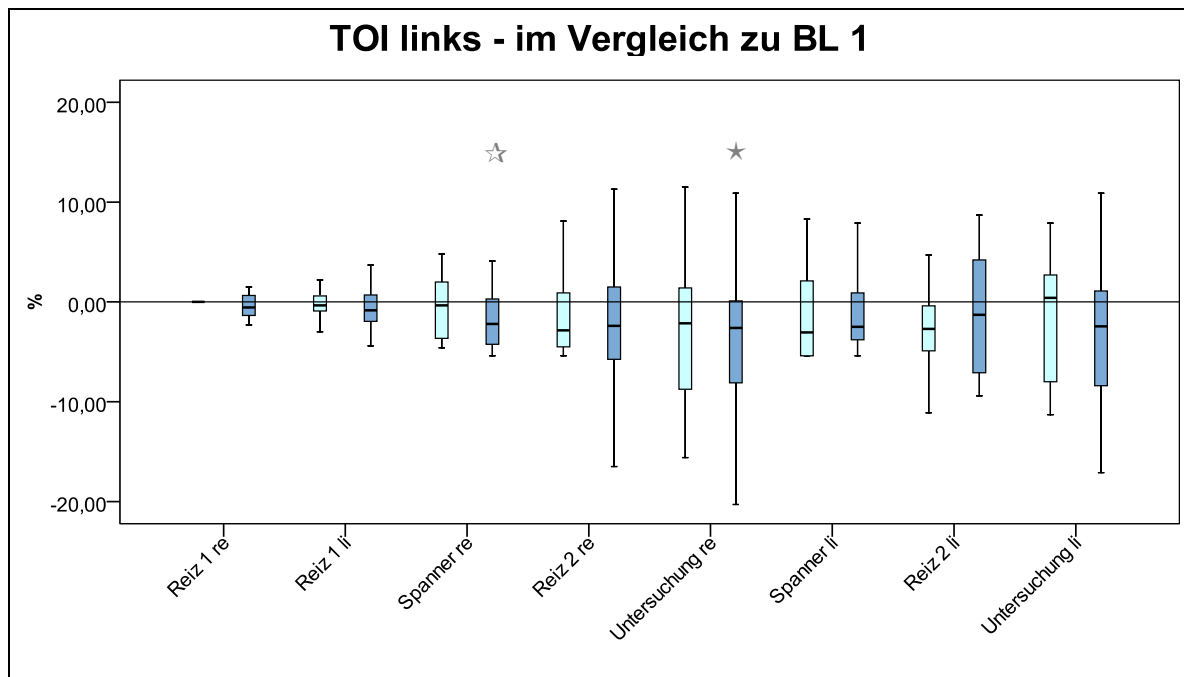


Abbildung 143: TOI links - Änderungen zur BL1

Verlauf der augenärztlichen Untersuchung	Mittelwert (%)	Median (%)	Minimum (%)	Maximum (%)	Standard- abweichung (%)	Fallzahl n	Signifikanz gg vorangehende BL (p=)	Signifikanz gg BL 1 (p=)
Baseline	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	16		
Reiz 1 re	-0,6	-0,5	-5,5	1,5	1,8	16	0,289	0,289
Reiz 1 li	-0,5	-0,9	-4,4	3,7	2,2	16	0,450	0,393
Spanner re	-1,9	-2,2	-16,0	11,3	5,6	16	*,022	0,088
Reiz 2 re	-3,4	-2,4	-27,8	11,3	8,9	16	0,363	0,163
Untersuchung re	-4,6	-2,6	-23,2	10,9	8,6	15	0,925	*,041
Spanner li	-2,1	-2,5	-18,1	7,9	6,2	13	0,851	0,167
Reiz 2 li	-2,9	-1,3	-30,2	8,7	10,2	13	0,438	0,215
Untersuchung li	-4,9	-2,2	-37,0	10,9	11,8	13	0,462	0,187

Tabelle 11: TOI links – Änderungen zur BL1 (%)

3.4.5 Hämoglobindifferenz (HbD)

HbD rechts

Der Friedman-Test ist signifikant ($p=0,003$). Im Wilcoxon-Test zeigt die HbD einen signifikanten Abfall gegenüber der BL 1 für die Reize „Spanner links“ ($p=0,046$), „Reiz 2 links“ ($p=0,049$) und „Untersuchung links“ ($p=0,10$).

Die Betrachtung der Mittelwerte und Mediane zeigt eine eindeutige Abnahme der Werte im Messverlauf. Alle Werte sind niedriger als die BL 1.

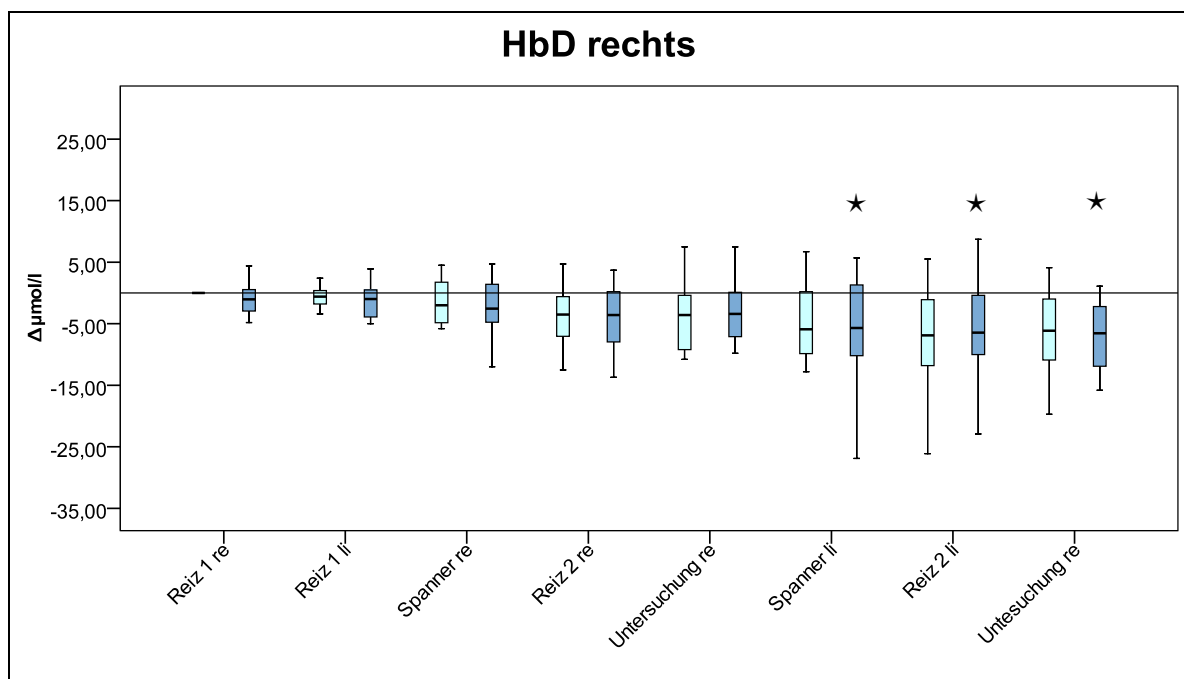


Abbildung 154: HbD rechts – Änderungen zur BL1

Verlauf der augenärztlichen Untersuchung	Mittelwert ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Median ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Minimum ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Maximum ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Standard- abweichung ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Fallzahl n	Signifikanz gg vorangehende BL ($p=$)	Signifikanz gg BL 1 ($p=$)
Baseline	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	16		
Reiz 1 re	-1,5	-1,1	-14,7	4,4	4,3	16	0,179	0,179
Reiz 1 li	-0,6	-1,0	-11,9	22,2	7,1	16	0,074	0,196
Spanner re	-1,0	-2,5	-12,0	23,4	7,9	16	0,313	0,234
Reiz 2 re	-2,6	-3,6	-13,7	23,4	8,4	16	0,443	0,056
Untersuchung re	-3,0	-3,4	-32,5	22,6	11,1	16	0,201	0,127
Spanner li	-5,0	-5,7	-26,9	21,4	11,1	15	0,530	*,046
Reiz 2 li	-4,1	-5,5	-22,7	23,0	10,4	15	0,057	*,049
Untersuchung li	-5,9	-6,4	-29,3	20,8	10,6	15	0,088	*,010

Tabelle 12: HbD rechts - Änderungen zur BL1 ($\Delta\mu\text{mol/l}$)

HbD links

Der Friedman-Test ist für die linke Seite nicht signifikant. Im Wilcoxon-Test sind die Unterschiede zwischen BL 1 und „Reiz 1 links“ ($p=0,07$) und „Spanner links“ ($p=0,016$) statistisch signifikant. Die Betrachtung der Mittelwerte und Mediane zeigt auch hier eine fast durchgehende Abnahme der Werte im Vergleich zur BL 1.

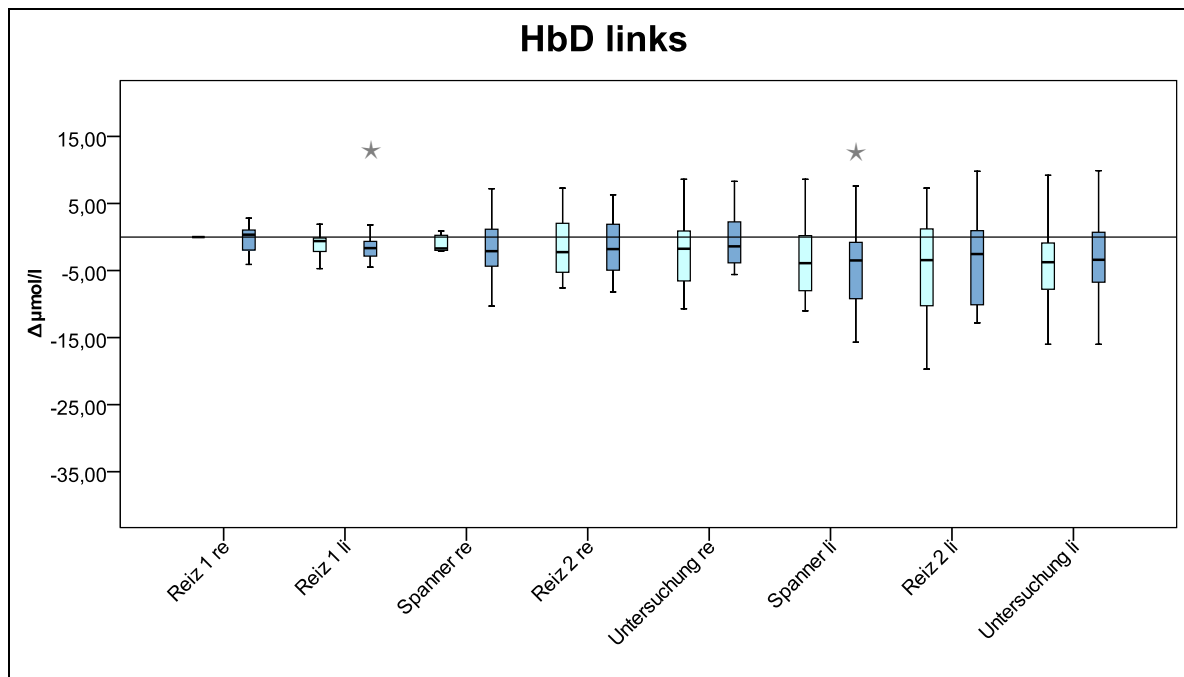


Abbildung 165: HbD links – Änderungen zur BL1

Verlauf der augenärztlichen Untersuchung	Mittelwert ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Median ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Minimum ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Maximum ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Standard- abweichung ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	Fallzahl n	Signifikanz gg vorangehende BL ($p=$)	Signifikanz gg BL 1 ($p=$)
Baseline	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	16		
Reiz 1 re	-0,8	0,3	-9,8	2,8	3,1	16	0,816	0,816
Reiz 1 li	-1,8	-1,7	-6,9	1,8	2,2	16	0,078	*,007
Spanner re	-1,9	-2,1	-10,3	7,2	5,0	16	0,426	0,134
Reiz 2 re	-0,7	-1,8	-8,2	14,8	5,8	16	0,470	0,301
Untersuchung re	-1,4	-1,4	-21,0	8,3	6,6	16	0,258	0,535
Spanner li	-4,3	-3,5	-15,7	7,6	6,3	15	0,083	*,016
Reiz 2 li	-3,9	-1,9	-29,1	9,8	9,5	15	0,485	0,07
Untersuchung li	-4,1	-3,1	-34,3	9,9	10,5	15	0,280	0,063

Tabelle 13: HbD links - Änderungen zur BL1 ($\Delta\mu\text{mol/l}$)

3.4.6 Sättigung (SpO₂)

Die Sättigung wird wie der TOI zur besseren Übersicht einmal als absolute Werte und einmal in Werten ausgehend von der BL 1 als Nulllinie dargestellt.

Sie zeigt im Verlauf der Untersuchung keine statistisch signifikanten Veränderungen. Allerdings fällt auf, dass die Sättigung kontinuierlich niedrigere Mittelwerte und Mediane im Vergleich zur BL 1 zeigt. Keiner der Werte ist höher als die Baseline. Bei Betrachtung der „Minimum“-Werte wird deutlich, dass an diesen Messpunkten Kinder Werte deutlich unterhalb des angestrebten Bereiches und damit eine Hypoxämie hatten. Dies korreliert mit den niedrigen TOI Werten in den Messreihen.

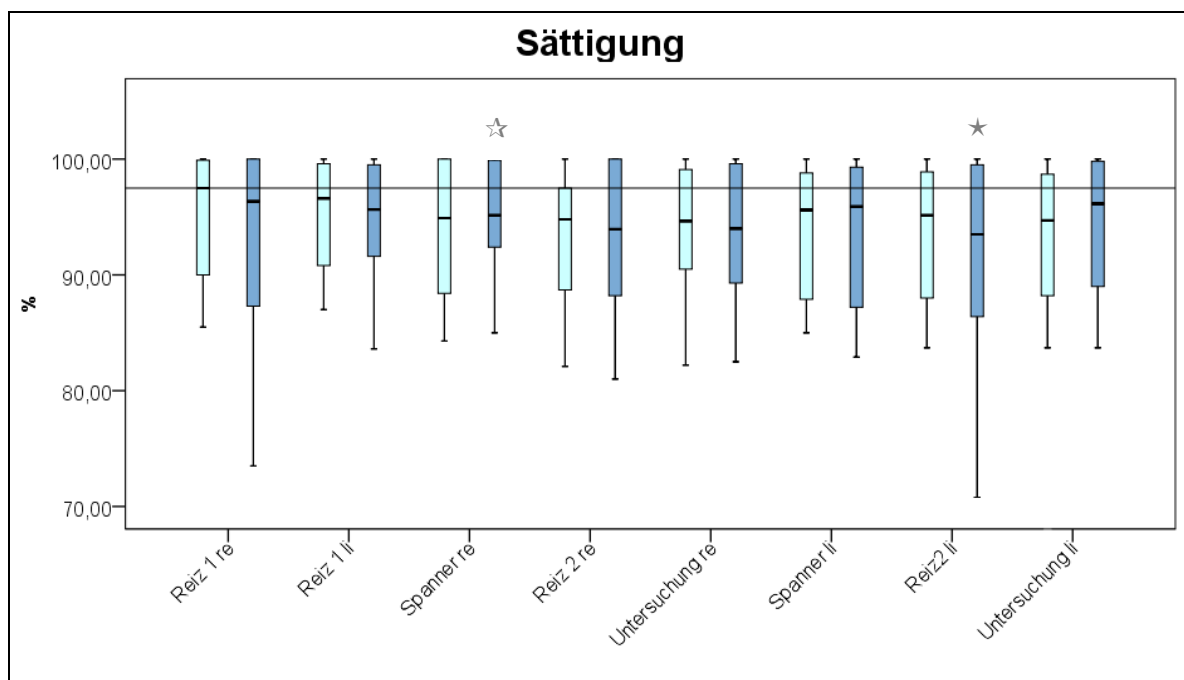


Abbildung 176: Sättigung

Verlauf der augenärztlichen Untersuchung	Mittelwert (%)	Median (%)	Minimum (%)	Maximum (%)	Standardabweichung (%)	Fallzahl n	Signifikanz gg vorangehende BL (p=)	Signifikanz gg BL 1 (p=)
Baseline	95,3	97,5	85,5	100,0	5,3	14		
Reiz 1 re	93,4	96,3	73,5	100,0	7,7	14	0,263	0,263
Reiz 1 li	94,6	95,6	83,6	100,0	5,5	14	0,116	0,074
Spanner re	94,5	95,2	85,0	100,0	5,3	14	*,009	0,753
Reiz 2 re	93,4	93,9	81,0	100,0	6,6	14	0,388	0,421
Untersuchung re	92,0	94,0	59,6	100,0	10,7	14	0,909	0,311
Spanner li	92,0	95,9	59,7	100,0	11,3	13	0,802	0,53
Reiz 2 li	91,9	93,5	70,8	100,0	8,2	14	0,600	*,041
Untersuchung li	92,8	96,1	69,0	100,0	8,8	14	0,278	0,132

Tabelle 14: Sättigung (%)

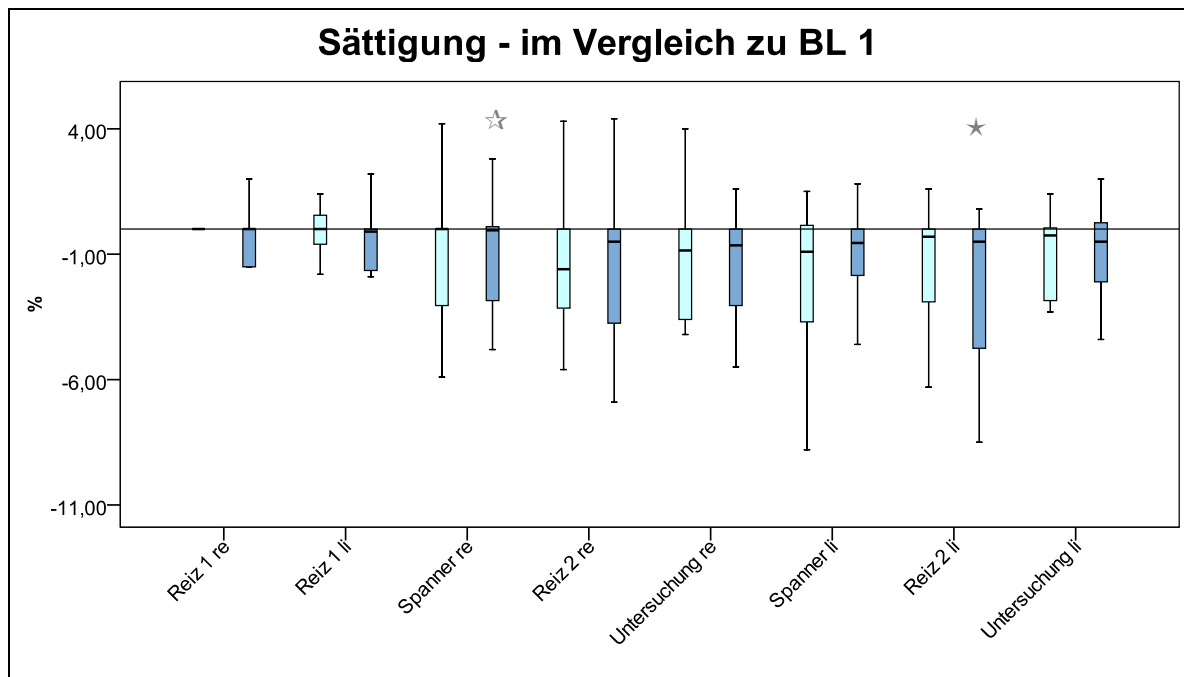


Abbildung 187: Sättigung - Änderungen zur BL 1

Verlauf der augenärztlichen Untersuchung	Mittelwert (%)	Median (%)	Minimum (%)	Maximum (%)	Standard- abweichung (%)	Fallzahl n	Signifikanz gg vorangehende BL (p=)	Signifikanz gg BL 1 (p=)
Baseline	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	14		
Reiz 1 re	-1,7	0,0	-14,8	2,0	4,2	14	0,263	0,263
Reiz 1 li	-0,6	-0,1	-5,2	2,2	1,7	14	0,116	0,074
Spanner re	-0,7	0,0	-4,8	4,6	2,5	14	,009	0,753
Reiz 2 re	-1,7	-0,5	-6,9	4,4	2,9	14	0,388	0,421
Untersuchung re	-2,9	-0,7	-28,7	1,6	7,1	14	0,909	0,311
Spanner li	-2,4	-0,6	-28,6	1,8	7,2	13	0,802	0,53
Reiz 2 li	-2,9	-0,5	-17,5	0,8	4,8	14	0,600	,041
Untersuchung li	-2,2	-0,5	-19,2	2,0	5,3	14	0,278	0,132

Tabelle 15: Sättigung – Änderungen zur BL1 (%)

3.4.7 Herzfrequenz (HF)

Der Friedman-Test weist eine Signifikanz von $p < 0,001$ auf. Im Wilcoxon-Test zeigt sich im Vergleich zu BL 1 ein signifikanter Anstieg der HF bei „Untersuchung rechts“ ($p=0,034$), „Spanner links“ ($p=0,027$), „Reiz 2 links“ ($p=0,03$) und „Untersuchung links“ ($p=0,001$). Im Vergleich zur vorangehenden BL ist „Untersuchung links“ signifikant.

Bei der Betrachtung der Mittelwerte und Mediane zeigt sich über den Messverlauf, vor allem im zweiten Teil der Untersuchung, der Anstieg der Herzfrequenz. Die Betrachtung der „Minimum“ Werte zeigt aber auch, dass einzelne Kinder zu den Messzeitpunkten einen Abfall der Herzfrequenz im Sinne einer Bradykardie hatten.

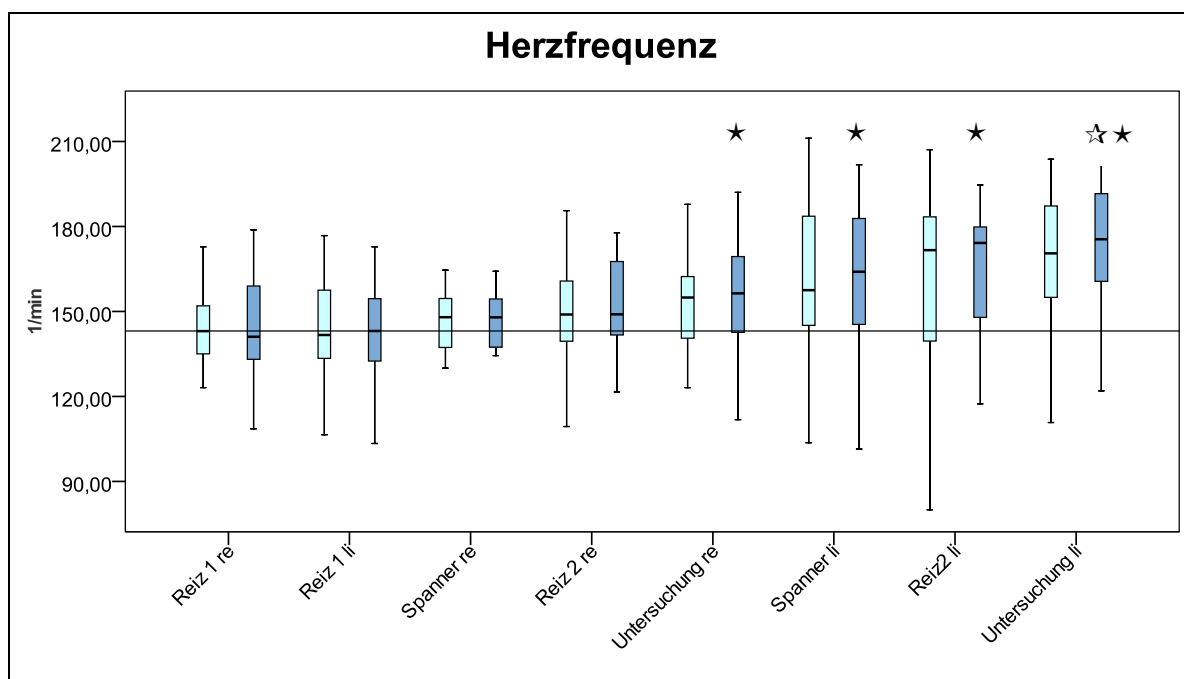


Abbildung 198: Herzfrequenz – absolute Werte

Verlauf der augenärztlichen Untersuchung	Mittelwert (1/min)	Median (1/min)	Minimum (1/min)	Maximum (1/min)	Standard- abweichung (1/min)	Fallzahl n	Signifikanz gg vorangehende BL (p=)	Signifikanz gg BL 1 (p=)
Baseline	142,8	143,1	103,0	172,8	16,4	16		
Reiz 1 re	144,2	141,1	108,6	178,8	17,5	16	0,301	0,301
Reiz 1 li	143,1	143,1	103,4	172,8	16,9	16	0,501	0,698
Spanner re	145,2	147,9	106,4	164,2	13,9	16	1,000	0,301
Reiz 2 re	150,8	149,0	102,2	177,8	20,7	16	0,394	0,103
Untersuchung re	154,3	156,4	111,8	192,0	22,0	16	0,642	*,034
Spanner li	161,6	164,0	101,4	201,8	30,2	15	0,460	*,027
Reiz 2 li	165,7	174,2	117,4	194,6	22,3	16	0,717	*,003
Untersuchung li	173,5	175,5	122,0	208,2	24,9	16	*,044	*,001

Tabelle 16: Herzfrequenz – absolute Werte (1/min)

3.4.8 Fraktionierte Sauerstoffextraktion (FOE)

Die fraktionierte Sauerstoffextraktion ist sowohl bei der links- als auch bei der rechtsseitigen Messung nahezu unverändert und dementsprechend ergibt sich auch keine statistisch signifikante Änderung.

FOE rechts

Verlauf der augenärztlichen Untersuchung	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardabweichung	Fallzahl n	Signifikanz gg vorangehende BL (p=)	Signifikanz gg BL 1 (p=)
Baseline	0,4	0,4	0,1	0,6	0,1	14	-	-
Reiz 1 re	0,4	0,4	0,1	0,6	0,1	14	-	-
Reiz 1 li	0,4	0,4	0,1	0,6	0,1	14	-	-
Spanner re	0,4	0,4	0,1	0,6	0,1	13	-	-
Reiz 2 re	0,4	0,4	0,1	0,6	0,1	13	-	-
Untersuchung re	0,4	0,4	0,1	0,6	0,1	13	-	-
Spanner li	0,4	0,4	0,1	0,6	0,1	11	-	-
Reiz 2 li	0,4	0,4	0,1	0,6	0,1	11	-	-
Untersuchung li	0,4	0,5	0,2	0,6	0,1	13	-	-

Tabelle 17: FOE rechts

FOE links

Verlauf der augenärztlichen Untersuchung	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardabweichung	Fallzahl n	Signifikanz gg vorangehende BL (p=)	Signifikanz gg BL 1 (p=)
Baseline	0,4	0,4	0,2	0,7	0,1	14	-	-
Reiz 1 re	0,4	0,4	0,2	0,7	0,1	14	-	-
Reiz 1 li	0,4	0,4	0,2	0,6	0,1	14	-	-
Spanner re	0,4	0,4	0,2	0,6	0,1	14	-	-
Reiz 2 re	0,4	0,4	0,2	0,8	0,2	14	-	-
Untersuchung re	0,4	0,4	0,2	0,8	0,2	13	-	-
Spanner li	0,4	0,4	0,2	0,5	0,1	11	-	-
Reiz 2 li	0,4	0,4	0,2	0,5	0,1	11	-	-
Untersuchung li	0,4	0,4	0,2	0,6	0,1	11	-	-

Tabelle 18: FOE links

3.5 Individuelle Veränderung der Messparameter

Um eine Beurteilung und einen Vergleich der einzelnen Messwerte zu ermöglichen folgt eine tabellarische Darstellung der Mittelwerte zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Diese enthält eine Aufschlüsselung in die Anzahl von Kindern, bei denen sich ein Ansteigen des Mittelwertes zur BL 1 zeigte, gegenüber denen mit einem Abfall des Mittelwertes. Dargestellt sind die Parameter O₂Hb, HHb, tHb, HbD, FOE, SpO₂ und HF zu den Zeitpunkten „Reiz 1 rechts“ und „Reiz 1 links“ sowie „Reiz 2 rechts“ und „Reiz 2 links“.

Reiz 1 rechts

Patient Nr	O ₂ Hb re (Δ zu BL 1)	O ₂ Hb li (Δ zu BL 1)	HHb re (Δ zu BL 1)	HHb li (Δ zu BL 1)	tHb re (Δ zu BL 1)	tHb li (Δ zu BL 1)	HbD re (Δ zu BL 1)	HbD li (Δ zu BL 1)	FOE re (Δ zu BL 1)	FOE li (Δ zu BL 1)	SpO ₂ (Δ zu BL 1)	HF (Δ zu BL 1)
5	1,7	0,9	-2,7	-1,2	-0,9	-0,2	4,4	2,1	-0,02	-0,04	-4,2	0,8
6	-7,3	-4,8	7,4	5,0	0,1	0,7	-14,7	-9,8	-0,03	0,01	-14,8	-11,3
7	-0,8	-0,3	-0,1	-0,7	-0,4	-0,8	-0,7	0,4	0,00	-0,01	0,0	1,2
8	-1,0	-0,9	0,5	0,0	-0,7	-1,0	-1,5	-0,9	0,00	0,00		5,7
9	-1,9	-1,0	-0,4	-1,3	-2,5	-2,5	-1,4	0,3	0,04	-0,01	0,0	-6,9
10	0,4	0,6	0,1	0,1	0,5	0,0	0,3	0,5	-0,01	0,00	0,2	0,9
11	-0,3	-2,4	1,8	0,6	1,3	-1,8	-2,1	-3,0	0,00	0,00	-1,5	6,0
12	-2,1	1,9	0,2	0,3	-1,8	1,9	-2,3	1,6	0,00	0,00		9,6
13	-0,4	1,4	-0,3	-0,1	-0,6	1,6	-0,1	1,5	-0,01	0,01	2,0	5,6
14	-2,2	-2,0	1,5	2,1	-1,1	-0,4	-3,6	-4,1	0,01	0,00	-1,5	-10,8
15	-2,5	-3,2	1,6	0,7	-0,9	-2,7	-4,1	-3,9	0,00	-0,03	-7,8	5,4
16	2,9	1,0	-0,1	1,1	1,9	2,0	3,1	-0,1	0,00	-0,01	0,0	0,4
17	0,2	2,8	-2,4	0,0	-1,9	2,1	2,6	2,8	0,02	0,01	1,7	-3,9
18	0,1	-0,1	0,6	0,5	0,5	0,1	-0,5	-0,5	0,00	0,02	0,0	14,7
19	0,9	0,8	0,1	0,1	0,9	0,2	0,8	0,6	-0,01	0,02	-0,2	-0,3
20	-5,6	4,7	-0,8	4,3	-6,9	9,1	-4,8	0,4	-0,01	0,00	-0,5	6,5
Mittelwert	-0,3	1,8	-0,5	1,2	-1,1	2,7	0,2	0,6	0,00	0,01	0,2	3,5
Median	0,2	1,0	-0,1	0,5	0,5	2,0	0,8	0,4	0,00	0,01	0,0	0,4
Anstieg/Abfall	6/10	8/8	9/7	12/4	6/10	9/7	5/11	9/7	3/6	5/5	3/7	11/5

Tabelle 19: Einzelwerte Reiz 1 rechts

Reiz 1 links

Patient Nr	O2Hb re (Δ zu BL I)	O2Hb li (Δ zu BL I)	HHb re (Δ zu BL I)	HHb li (Δ zu BL I)	tHb re (Δ zu BL I)	tHb li (Δ zu BL I)	HbD re (Δ zu BL I)	HbD li (Δ zu BL I)	FOE re (Δ zu BL I)	FOE li (Δ zu BL I)	SpO2 (Δ zu BL I)	HF (Δ zu BL I)
5	-0,9	-4,3	-2,3	-3,2	-3,2	-3,5	1,4	-1,1	-0,05	-0,02	1,6	14,4
6	1,9	1,0	-2,0	-0,8	-0,8	-0,7	3,9	1,8	-0,04	-0,04	-1,8	-2,1
7	-0,4	-1,9	-0,1	-1,1	-1,1	-0,4	-0,3	-0,8	0,00	-0,04	0,0	12,4
8	-0,4	-1,7	-0,3	0,2	0,2	-1,1	-0,1	-1,9			0,0	1,1
9	-1,9	-3,0	3,2	0,5	0,5	1,5	-5,0	-3,5	0,08	0,04	0,0	-4,5
10	0,8	-0,4	0,5	0,1	0,1	1,3	0,3	-0,5	-0,02	0,00	-0,3	1,7
11	-0,3	1,4	-0,4	0,4	0,4	-0,9	0,1	1,0	0,01	0,00	-0,2	-4,6
12	1,3	-1,7	0,6	0,1	0,1	1,8	0,7	-1,8		0,00		-7,2
13	-3,4	2,0	-1,7	0,9	0,9	-5,2	-1,7	1,1	0,00	0,03	2,2	0,4
14	-2,2	-2,0	1,7	2,5	2,5	-0,7	-3,8	-4,5	0,01	0,00	-1,7	-5,8
15	-3,3	-1,4	-0,2	0,1	0,1	-3,5	-3,1	-1,5	0,00	-0,04	-5,2	-1,0
16	-6,9	-4,0	5,1	2,9	2,9	-1,5	-11,9	-6,9	0,03	0,02	0,0	14,6
17	9,0	-3,2	-13,2	-0,8	-0,8	-4,3	22,2	-2,4	0,01	0,00	-1,9	-6,5
18	-1,5	-1,7	2,2	1,1	1,1	0,7	-3,7	-2,7	0,02	0,02	-1,6	-0,1
19	-1,7	-1,0	2,3	1,9	1,9	-0,1	-4,0	-3,0	0,00	0,02	-1,5	-6,9
20	-6,0	-0,9	-1,8	0,5	0,5	-7,7	-4,2	-1,4	0,06	-0,01	0,5	0,1
Mittelwert	-1,4	-2,2	-1,1	1,1	1,1	-2,6	-0,3	-3,3	0,02	0,01	-0,9	0,2
Median	-1,7	-1,7	2,2	1,1	1,1	-1,5	-4,0	-2,7	0,02	0,02	-1,5	-0,1
Anstieg/Abfall	4/12	3/13	7/9	12/4	12/4	4/12	6/10	3/13	6/3	4/5	3/8	7/9

Tabelle 20: Einzelwerte: Reiz 1 links

Reiz 2 rechts

Patient Nr	O2Hb re (Δ zu BL I)	O2Hb li (Δ zu BL I)	HHb re (Δ zu BL I)	HHb li (Δ zu BL I)	tHb re (Δ zu BL I)	tHb li (Δ zu BL I)	HbD re (Δ zu BL I)	HbD li (Δ zu BL I)	FOE re (Δ zu BL I)	FOE li (Δ zu BL I)	SpO2 (Δ zu BL I)	HF (Δ zu BL I)
5	-12,1	2,3	-10,5	1,4	-22,5	3,6	-1,6	0,9	0,05	-0,14	-1,9	-5,4
6	-8,1	-2,4	5,6	5,8	-2,7	3,3	-13,7	-8,2	0,07	0,18	-6,9	2,7
7	-10,2	8,7	-3,1	5,9	-13,2	14,4	-7,1	2,8	-0,06	0,01	0,0	13,0
8	4,0	9,9	0,3	3,6	4,3	13,2	3,7	6,3			0,0	-4,7
9	-0,9	-3,4	2,6	-0,9	1,5	-4,5	-3,4	-2,5	0,16	0,02	0,0	0,3
10	-1,2	-3,2	0,3	0,1	-0,1	-3,8	-1,5	-3,3	-0,04	-0,01	-1,0	-1,5
11	-1,5	-0,4	-3,6	-3,4	-5,3	-4,2	2,1	3,0	0,03	0,01	4,4	-16,6
12	1,3	26,3	1,2	11,5	2,2	37,9	0,1	14,8				37,6
13	-1,4	1,2	-1,7	0,3	-3,4	1,6	0,3	0,9	0,00	0,04	0,1	-0,8
14	-1,2	1,0	2,7	4,5	1,5	5,8	-3,8	-3,5	-0,01	0,01	-2,4	3,2
15	-7,4	-0,8	2,3	5,7	-4,9	4,9	-9,6	-6,5	0,05	0,06	0,1	23,8
16	5,7	0,2	10,3	1,3	15,1	1,6	-4,5	-1,1	-0,49	0,05	0,0	7,2
17	12,4	-7,0	-11,0	-1,0	0,7	-8,3	23,4	-6,0	-0,02	-0,04	-4,6	4,7
18	-0,1	0,1	9,6	4,5	9,3	4,3	-9,7	-4,3	-0,05	0,28	-2,9	22,5
19	-9,9	-5,4	-1,1	0,1	-11,1	-5,6	-8,8	-5,6	-0,03	-0,01	-6,1	-0,1
20	-3,4	7,5	3,6	6,5	0,7	14,1	-7,0	1,0	-0,05	-0,09	-5,5	43,3
Mittelwert	0,9	-0,9	2,3	2,3	2,9	1,2	-1,3	-3,2	-0,1	0,0	-3,8	15,5
Median	-0,1	0,1	3,6	1,3	0,7	1,6	-7,0	-4,3	-0,1	0,0	-4,6	7,2
Anstieg/Abfall	4/12	9/7	10/6	13/3	8/8	11/5	5/11	7/9	5/8	9/5	3/8	10/6

Tabelle 21: Einzelwerte Reiz 2 rechts

Reiz 2 links

Patient Nr	O2Hb re (Δ zu BL 1)	O2Hb li (Δ zu BL 1)	HHb re (Δ zu BL 1)	HHb li (Δ zu BL 1)	tHb re (Δ zu BL 1)	tHb li (Δ zu BL 1)	HbD re (Δ zu BL 1)	HbD li (Δ zu BL 1)	FOE re (Δ zu BL 1)	FOE li (Δ zu BL 1)	SpO2 (Δ zu BL 1)	HF (Δ zu BL 1)
5	-8,5	-11,3	-9,3	-4,4	-17,3	-15,6	0,8	-6,9	-0,44	-0,09	-6,3	31,0
6	-10,5	-10,6	12,2	-0,6	2,1	-11,1	-22,7	-10,0	-0,05	-0,20	-17,5	33,9
7									-0,61	-0,46	0,0	40,6
8	5,6	5,7	-3,1	3,6	3,3	9,6	8,7	2,1			0,0	29,7
9	-1,9	-35,6	5,6	-6,5	3,9	-42,1	-7,4	-29,1	0,05	0,27	-6,4	32,5
10	-0,8	-10,2	4,7	1,3	3,9	-9,0	-5,5	-11,5	-0,07	-0,10	-8,5	11,3
11	3,1	-8,0	11,4	2,2	14,3	-5,4	-8,3	-10,2	0,07	0,02	-2,9	-15,2
12	4,9	10,5	6,2	9,9	11,0	20,7	-1,3	0,6				40,8
13	-1,4	1,0	-1,9	-0,3	-3,2	0,0	0,5	1,3	-0,03	0,01	-0,5	14,4
14	-3,0	-0,4	1,9	1,5	-1,1	1,4	-4,8	-1,9	-0,32	0,07	0,1	-13,0
15	-8,2	15,6	0,3	6,1	-7,9	21,9	-8,4	9,5	0,06	-0,38	-0,5	40,6
16	14,3	11,2	15,9	12,7	30,1	24,2	-1,5	-1,5	0,04	0,09	0,0	9,0
17	15,6	-3,4	-7,4	-2,4	8,1	-6,1	23,0	-1,0	-0,05	-0,05	0,8	-1,1
18	-1,9	-4,1	12,0	3,1	9,5	-1,3	-13,9	-7,1	-0,01	-0,44	-3,2	33,5
19	-13,9	-4,8	-2,7	-1,7	-16,7	-6,8	-11,2	-3,2	-0,15	0,00	-1,6	24,3
20	-7,2	34,5	1,6	24,7	-5,3	59,3	-8,8	9,8	0,09	0,06	-0,5	54,7
Mittelwert	1,4	6,7	3,9	7,3	5,1	13,9	-2,5	-0,6	0,0	-0,1	-0,9	24,1
Median	-1,9	-3,4	1,6	3,1	8,1	-1,3	-8,8	-1,5	0,0	0,0	-0,5	24,3
Anstieg/Abfall	5/10	6/9	10/5	9/6	9/6	7/8	4/11	5/10	5/9	6/7	2/10	13/3

Tabelle 22: Einzelwerte Reiz 2 links

3.6 Veränderung von Sättigung, Herzfrequenz und TOI im Verlauf

Die durchschnittliche Sättigung fiel in der Tendenz bei der Untersuchung ab, während die Herzfrequenz anstieg. Bei insgesamt 13 der Kinder kam es zu einem deutlichen Anstieg der Herzfrequenz, 2 Kinder zeigten einen zwischenzeitlichen Abfall der HF unter 100/min, was dazu führt, dass im Mittel der Anstieg der Herzfrequenz geringer ausfällt.

Bei 4 Kindern waren Sättigungsabfälle unter 85% festzustellen. Sowohl einen Abfall der Sättigung als auch einen Anstieg der HF zeigten 6 Kinder. Der Veränderungen des TOI über die Zeit verliefen parallel zur Sättigung.

Exemplarisch sei der Kurvenverlauf von Kind 17 und Kind 20 dargestellt. Bei Kind 17 kam es zum einen zu einem deutlichen Abfall der HF, außerdem lässt sich der parallele Verlauf von Sättigung und TOI nachvollziehen. In den Kurven von Kind 20 besteht ein deutlicher Anstieg der Herzfrequenz bei stabiler Sättigung. Bei den Verläufen des TOI zeigt sich im Untersuchungsverlauf eine zunehmende Unruhe der Kurvenverläufe.

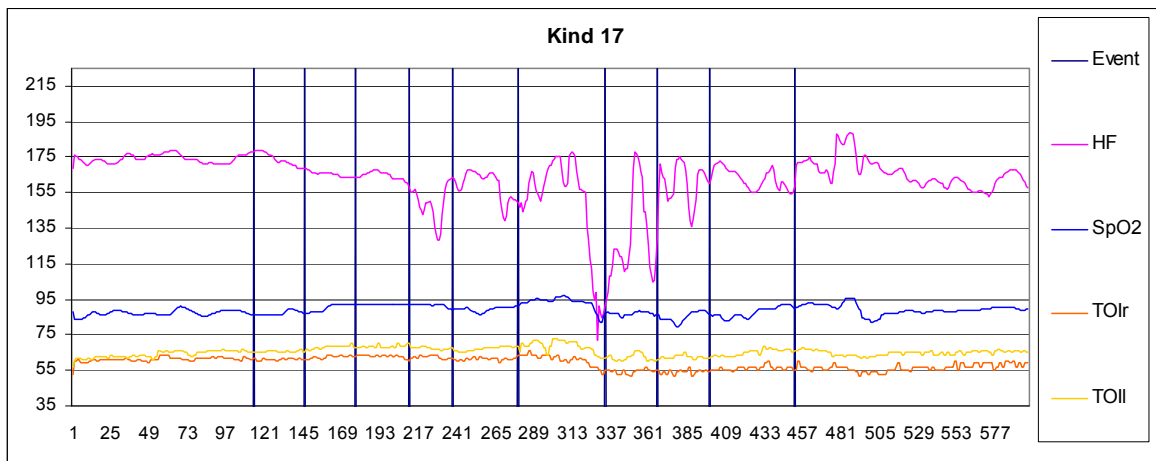


Abbildung 29: Verlauf Sättigung, Herzfrequenz, TOI Kind 17

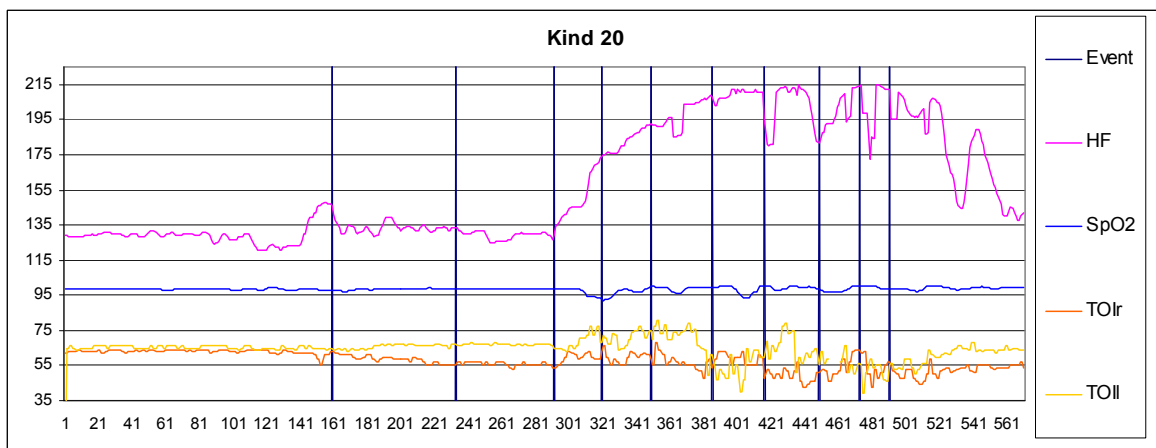


Abbildung 200: Verlauf Sättigung, Herzfrequenz, TOI Kind 20

Die folgenden Tabellen enthalten eine Auflistung von TOI, Herzfrequenz und Sättigung der Kinder zu den einzelnen Messzeitpunkten, um die genaue Veränderung der Messwerte im Verlauf darzustellen.

TOI rechts

Patient Nr	BL 1 (%)	Reiz 1 rechts (%)	Reiz 1 links (%)	Spanner rechts (%)	Reiz 2 rechts (%)	Untersuchung rechts (%)	Spanner links (%)	Reiz 2 links (%)	Untersuchung links (%)
5	50,1	49,4	55,6	46,0	44,8	46,0			34,5
6	58,9	51,4	61,4	61,2	49,0	37,0	46,0	50,8	47,8
7	39,1	39,2	39,0	39,2	45,6	42,4		53,8	44,6
8	56,5	56,6	56,6	56,4	53,4	54,6	57,2	62,6	50,0
9	61,0	57,0	53,2	44,8	44,8	44,4	55,0	52,8	43,6
10	86,5	88,0	88,0	88,0	89,2	90,0	90,4	85,2	78,8
11	62,0	60,8	61,2	63,8	62,0	60,8	54,6	54,0	54,8
12	64,3	65,2	63,6	66,6	66,8	65,0	64,2	59,8	56,2
13	57,9	59,6	59,0	58,2	57,6	59,2	58,0	60,0	53,0
14	67,7	66,0	66,0	68,4	66,8	70,0	64,0		47,5
15	45,4	42,0	42,8	40,0	40,2	36,8	38,8	39,6	47,2
16	51,1	51,4	48,0					47,6	45,6
17	44,6	43,6	42,6	41,6	44,0	46,0	47,6	49,0	42,0
18	48,3	48,0	46,0	54,8	51,8	54,6	49,8	48,0	52,6
19	41,8	42,2	41,2	40,2	42,0	38,6	47,2	54,8	52,2
20	61,4	62,2	56,2	55,0	63,0	61,0	50,8	52,2	62,8
Median	57,2	54,0	55,9	55,0	51,8	54,6	54,6	53,3	48,9
TOI < 55	7/16	8/16	7/16	8/15	9/15	9/15	8/13	10/14	13/16

Tabelle 23: TOI rechts zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten

TOI links

Patient Nr	BL 1 (%)	Reiz 1 rechts (%)	Reiz 1 links (%)	Spanner rechts (%)	Reiz 2 rechts (%)	Untersuchung rechts (%)	Spanner links (%)	Reiz 2 links (%)	Untersuchung links (%)
5	49,1	50,6	52,0	60,4	60,4		50,0	53,3	60,0
6	29,3	23,8	31,8	33,4	12,8	9,0	37,2	38,0	31,0
7	53,7	54,8	57,4	54,4	52,4	55,8			51,0
8	68,4	67,8	67,6	65,4	72,0	70,4	64,6	76,8	66,6
9	83,6	84,4	79,2	78,6	81,2	81,0	83,6	53,4	46,6
10	73,1	73,6	73,0	72,4	73,6	73,0	76,4	76,0	74,2
11	65,9	65,0	66,2	68,2	68,4	66,2	62,8	62,0	63,2
12	42,6	42,0	40,2	37,2	34,8	33,8	37,3	35,0	34,2
13	50,5	50,8	48,8	47,0	46,4	46,0	46,8	49,2	54,0
14	68,7	68,0	67,6	66,8	65,6	60,2	50,6	61,6	65,6
15	61,7	59,4	62,0	59,4	55,4	54,0			
16	61,6	63,0	60,0	56,2	56,4	56,2	56,2	52,2	52,0
17	56,9	57,0	56,0	54,8	57,0	56,4	60,0	61,4	57,4
18	54,2	52,4	51,2	38,2	26,4	31,0			
19	49,4	47,6	47,2	46,2	47,0	47,0	49,2	48,6	47,2
20	65,1	64,6	66,2	65,0	69,8	76,0	62,6	58,6	48,0
Median	59,3	58,2	58,7	57,8	56,7	56,2	56,2	53,4	53,0
TOI < 55	7/16	7/16	6/16	6/16	6/16	6/15	6/13	7/13	8/14

Tabelle 24: TOI links zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten

Sättigung

Patient Nr	BL 1 (1/min)	Reiz 1 rechts (1/min)	Reiz 1 links (1/min)	Spanner rechts (1/min)	Reiz 2 rechts (1/min)	Untersuchung rechts (1/min)	Spanner links (1/min)	Reiz 2 links (1/min)	Untersuchung links (1/min)
5	90,0	85,8	91,6	92,8	88,1	89,0	85,4	83,7	89,0
6	88,3	73,5	86,5	85,0	81,4	59,6	59,7	70,8	69,0
7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	96,8		100,0	99,8
8									
9	100,0	100,0	100,0	99,9	100,0	100,0	99,3	93,6	90,6
10	99,8	100,0	99,5	100,0	98,8	98,3	98,6	91,3	97,5
11	87,7	86,3	87,5	92,4	92,1	89,3	87,2	84,8	86,1
12									
13	94,0	96,0	96,2	93,9	94,1	94,0	94,7	93,5	95,9
14	99,5	98,0	97,8	97,0	97,1	94,0	98,1	99,6	100,0
15	99,9	92,1	94,7	96,4	100,0	99,9	99,3	99,5	99,1
16	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6	100,0	100,0	100,0
17	85,5	87,3	83,6	85,2	81,0	82,5	82,9	86,4	83,7
18	96,8	96,7	95,1	92,4	93,8	93,7	94,4	93,5	92,4
19	94,4	94,2	92,9	89,5	88,2	91,3	95,9	92,7	96,4
20	98,2	97,6	98,7	98,9	92,7	99,8	100,0	97,7	100,0
Median	97,5	96,3	95,6	95,2	93,9	94,0	95,9	93,5	96,1
SAT < 85	0/14	1/14	1/14	0/14	2/14	2/14	2/13	3/14	3/14

Tabelle 25: Sättigung zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten

Herzfrequenz

Patient Nr	BL 1 (%)	Reiz 1 rechts (%)	Reiz 1 links (%)	Spanner rechts (%)	Reiz 2 rechts (%)	Untersuchung rechts (%)	Spanner links (%)	Reiz 2 links (%)	Untersuchung links (%)
5	142,2	143,0	156,6	139,6	136,8	152,0	141,6	173,2	175,2
6	142,1	130,8	140,0	135,0	144,8	152,8	182,4	176,0	189,2
7	129,6	130,8	142,0	134,4	142,6	150,0		170,2	196,8
8	145,5	151,2	146,6	146,6	140,8	172,8	180,2	175,2	193,8
9	143,9	137,0	139,4	149,2	144,2	149,8	177,0	176,4	175,8
10	123,1	124,0	124,8	141,2	121,6	121,4	149,2	134,4	134,4
11	172,8	178,8	168,2	164,2	156,2	160,4	104,0	157,6	166,2
12	138,0	147,6	130,8	149,2	175,6	160,0	164,0	178,8	172,6
13	103,0	108,6	103,4	106,4	102,2	111,8	101,4	117,4	122,0
14	150,0	139,2	144,2	154,2	153,2	127,2	162,8	137,0	155,0
15	154,0	159,4	153,0	151,2	177,8	184,2	201,8	194,6	208,2
16	158,2	158,6	172,8	154,6	165,4	167,6	160,2	167,2	181,8
17	139,3	135,4	132,8	159,0	144,0	135,4	138,0	138,2	143,0
18	147,3	162,0	147,2	160,8	169,8	171,2	194,8	180,8	168,0
19	162,9	162,6	156,0	142,6	162,8	160,8	183,2	187,2	189,4
20	132,1	138,6	132,2	135,2	175,4	192,0	183,6	186,8	205,2
Median	143,1	141,1	143,1	147,9	149,0	156,4	164,0	174,2	175,5
HF < 100	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16	0/15	0/16	0/16

Tabelle 26: Herzfrequenz zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Studie an wachen Frühgeborenen sollten hämodynamische Veränderungen im Bereich der Sehrinde als Reaktion auf einen visuellen Reiz gemessen werden, der durch eine routinemäßige, augenärztliche Untersuchung verursacht wurde.

Hierbei konnten Veränderungen detektiert werden, die möglicherweise als Hinweis auf eine zeitlich vorgezogene Entwicklung der Sehrinde im Vergleich zu gleichaltrigen, reifen Neugeborenen gewertet werden könnten.

Des Weiteren sollte die Anwendbarkeit eines handelsüblichen NIRS-Gerätes für funktionelle NIRS-Messungen geprüft werden, wobei sich, bedingt durch Bewegungen und Schreien der Kinder, deutliche Grenzen dieser Technik aufzeigten. Diese durch die ROP-Screening-Untersuchung ausgelösten Stressreaktionen der Kinder spiegelten sich sowohl in den Vital- als auch den NIRS-Parametern wider. Somit besteht eine durch die augenärztliche Untersuchung ausgelöste Beeinflussung der Kinder die sich unter anderem in der Sauerstoffversorgung des Gehirns niederschlägt. Die Indikation zur Screening-Untersuchung sollte insofern sorgfältig geprüft werden, um überflüssige Stressreize für die Kinder zu vermeiden.

4.1 Interpretation der Ergebnisse

Die Veränderungen der hämodynamischen Parameter, die während der augenärztlichen Untersuchung mittels NIRS aufgezeichnet wurden, können, wie später eingehend erläutert wird, nur während der ersten beiden Lichtreize auf die geschlossenen Augen als reizbedingt interpretiert werden.

Während der ersten beiden Stimulationen ergaben sich (bei strenger Vorgehensweise: Friedman- und Wilcoxon-Test) als Reaktion keine statistisch signifikanten Veränderungen der NIRS-Parameter. Es konnten jedoch Trends festgestellt werden. Das O₂Hb fiel im Mittel unter die Baseline 1 ab, was sich jedoch nur für den Abfall des O₂Hb am linken Detektor nach erfolgtem Lichtreiz auf das linke Auge als statistisch signifikant erwies. Nach erfolgtem erstem Lichtreiz auf das rechte Auge fiel das O₂Hb im Vergleich zur Grundlinie am rechten Detektor bei 10 von 16 Kindern, am linken Detektor bei 8 von 16 Kindern. Als Folge auf den Lichtreiz auf das linke Auge zeigte das O₂Hb rechts einen

Abfall in 12 von 16, links in 13 von 16 Fällen im Vergleich zur Baseline 1. Im Gegensatz hierzu zeigte das HHb keine Veränderung, man könnte eine allenfalls diskrete Abnahme in die Daten hineininterpretieren.

Um diese Veränderungen in den NIRS-Parametern als Reizantwort auf einen visuellen Stimulus und somit einer erhöhten Sauerstoffausschöpfung durch das Gewebe und nicht als eine stressbedingte Reduktion der Sauerstoffsättigung zu werten, ist ein Anstieg des FOE über die Zeit zu erwarten. Da dies jedoch nicht der Fall war, kann eine Kausalität zwischen visuellem Reiz und Sättigung des Hämoglobins nicht nachgewiesen, sondern nur vermutet werden. Die Vitalparameter Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung weisen während der ersten Lichtreize keine signifikanten Änderungen auf, was wiederum gegen eine stressbedingte Abweichung der NIRS-Parameter spricht.

Ein Anstieg des O₂Hb war nach dem zweiten Lichtreiz bei mehr Kindern zu detektieren als nach dem ersten Lichtreiz, was darauf hindeuten könnte, dass die Reaktion nach einer längeren Latenz nach dem Reiz erfolgt.

Die Beobachtungen bezüglich des Abfalls des O₂Hb stehen im Gegensatz zu einigen vorangegangenen Studien die mittels NIRS die Reaktion der Sehrinde auf visuelle Stimulation untersuchten. Im Allgemeinen wird als Zeichen der Aktivierung von bestimmten Kortexarealen und somit einem gesteigertem Sauerstoffbedarf des Gewebes ein Anstieg des O₂Hb und ein Abfall des HHb erwartet, weil durch eine Zunahme der Durchblutung mehr Sauerstoff zur Verfügung gestellt als verbraucht wird. Dies konnte in vielen mit funktionellem NIRS durchgeführten Studien an Erwachsenen gezeigt werden, wie z.B. von Meek et al. (1995) (45), Kato et al. (1993) (38) oder Villringer et al. (1997) (67). Dieses Phänomen wird damit erklärt, dass der erhöhte Sauerstoffbedarf durch eine noch stärkere Erhöhung des Sauerstoffangebotes übertroffen wird. In Bezug auf Neugeborene in einem unserem Patientenkollektiv ähnlichen Gestationsalter wiesen Karen et al. (2008) ebenfalls einen Anstieg des O₂Hb und einen Abfall des HHb nach. Untersucht wurden 20 gesunde, reife Kinder innerhalb der ersten Tage nach der Geburt, die sich während der Messungen in ruhigem oder schlafendem Zustand befanden. Als Reizquelle wurde im Gegensatz zu unserem Versuchsaufbau keine kontinuierliche sondern eine flackernde Lichtquelle verwendet. Zur Lokalisation der Veränderungen wurden insgesamt 4 Detektoren am Hinterkopf der Kinder befestigt. Bei 10 von 15 Kindern konnte so an mindestens einem der Detektoren ein signifikanter Anstieg des O₂Hb nachgewiesen werden, das HHb fiel signifikant bei 5 von 15 Kindern (37).

Eine Erklärung dieser Abweichung zu unseren Messergebnissen bietet folgende Überlegung: Bei den von Karen et al. untersuchten Kindern handelte es sich um reife Neugeborene im Alter von 2-9 Tagen. Betrachtet man das von uns untersuchte Patientenkollektiv, so fällt auf, dass zwar das korrigierte Alter der Kinder (medianes Alter bei Untersuchung: 35+2 Wo) mit denen der anderen Forschungsgruppe in etwa übereinstimmt, das Alter nach Geburt mit einem Median von 39,5 Tagen jedoch deutlich höher war.

NIRS-Untersuchungen von Kusaka et al. (2004) an reifen Kindern mit einem Alter nach Geburt von 29-111 Tage ergaben analog zu unseren Ergebnissen einen Abfall des O₂Hb und einen Anstieg des HHb. Hier wurden 5 Neugeborene und Säuglinge und 5 Erwachsene untersucht, die in schlafendem Zustand Reizen sowohl durch flackerndes, als auch konstantes Licht ausgesetzt wurden (39). Eine weitere Studie mittels fMRT, durchgeführt von Born et al. (1998), konnte ein negatives BOLD-Signal detektieren, wobei das Patientenkollektiv hier aus Kindern im Alter von 3 Tagen bis 48 Wochen bestand (4). Das BOLD-Signal korreliert jedoch vielmehr mit einem Abfall des desoxygenierten Hämoglobins (HHb) als mit Veränderungen des O₂Hb, während in den meisten Studien mittels NIRS eher eine konstante Veränderung des O₂Hb bei häufig unspezifischeren Veränderungen des HHb gezeigt wurde. Aus diesem Grund sollten Untersuchungsergebnisse von fMRT und fNIRS zumindest nicht unreflektiert verglichen werden.

Es findet bei den Kindern während der Entwicklung ein Wechsel des NIRS-Signal von einem Anstieg des O₂Hb bei Neonaten zu einem Abfall des O₂Hb bei etwas älteren Kindern statt. Bei Erwachsenen lässt sich wieder ein Signal detektieren, das ähnlich dem der Neonaten ist. Diese Entwicklung wird in der Literatur mit einem Reifungsprozess des Kortex erklärt.

Ein ähnliches Verhalten des BOLD-Signals in der fMRT, das sich von einem positiven Signal bei Neonaten zu einem negativem Signal bei etwa 8 Wochen alten Kindern entwickelt, wird von Yamada et al. (1997) folgendermaßen erklärt: Während dieses Prozesses scheint es während der Entwicklung zu einer überschießenden Synapsenbildung zu kommen, so dass der erhöhte Sauerstoffbedarf nicht durch das Sauerstoffangebot gedeckt wird. Erst im Rahmen der weiteren Ausreifung kommt es zu einer Rückbildung von ungenutzten synaptischen Verbindungen. Dies würde sich in einer erneuten Umkehr des BOLD-Signales widerspiegeln (76). Eine Erklärung, die auch für die Veränderung des NIRS-Signals zutreffen könnte. Während sich das BOLD-Signal jedoch im Alter von etwa

8 Wochen postnatal verändert, zeigt das O₂Hb eine deutlich frühere Signalumkehr, so dass weitere Studien wünschenswert wären, um eine Reproduzierbarkeit dieser Feststellung zu überprüfen.

Aufgrund der vorangegangenen Messergebnisse und unserer Beobachtung könnte sich ein Hinweis darauf ergeben, dass die Entwicklung des visuellen Kortex bei Frühgeborenen akzeleriert oder zumindest aberrant im Vergleich zu reifgeborenen Kindern abläuft. Angesichts der Tatsache, dass es ab Geburt der Kinder zu deutlich vermehrten visuellen Reizen kommt, was intrauterin nicht der Fall ist, erscheint diese Annahme durchaus plausibel. Da unser Studiendesign und somit die Auswahl des Patientenguts primär nicht nach postnatalen Alter unterschied, wurde ein Kind (Kind 10) 7 Tage postnatal untersucht, während alle anderen Patienten deutlich älter waren. Dieses Kind zeigte einen Anstieg des O₂Hb während der ersten beiden Lichtreize, wodurch unsere These gestützt wird.

Unseres Wissens gab es bislang keine Studie mittels fNIRS, die eine mögliche akzelerierte oder aberrante Entwicklung der Sehrinde von Frühgeborenen untersucht hat. Das bei Frühgeborenen im Allgemeinen durchaus eine vorgezogene Entwicklung einiger Hirnareale stattfindet, zeigten Sisman et al. (2005) bei der Ableitung von aEEGs (61).

In Bezug auf die Hirnentwicklung ist das amplitudenintegrierte EEG (aEEG) bei Frühgeborenen besser erforscht als die fMRT und die fNIRS. Dabei handelt es sich um eine zeitlich komprimierte, speziell gefilterte, amplitudenintegrierte Aufzeichnung von Hinströmen über ein bis zwei Kanäle, die kontinuierlich und bettseitig durchgeführt werden kann. Bei Neonaten findet nach Hellström-Westas et al. (2008) eine sogenannte Reifung des aEEGs statt, bei der sich eine erhöhte Kontinuität, eine verminderte Anzahl von Peaks sowie ein Schlaf-Wachrhythmus einstellen (27). In einer Untersuchung an extrem kleinen Frühgeborenen konnten Sisman et al (2005) zeigen, dass sich dieses aEEG-Muster im Vergleich zu Reifgeborenen vorzeitig einstellt, was als Hinweis auf eine generell frühzeitige Hirnentwicklung gewertet wird (61).

Aktuelle, weiterentwickelte MRT-Techniken wie die diffusionsgewichteten Sequenzen und die Diffusions-Tensor-Bildgebung lassen ebenfalls Rückschlüsse darauf ziehen, dass Frühgeborene zumindest eine aberrante Hirnentwicklung im Vergleich zu Reifgeborenen zeigen. Volpe (2009) beschreibt „diffuse white matter lesions“, die in der MRT von Frühgeborenen zu finden sind. Diese Veränderungen werden im Sinne einer veränderten physiologischen Entwicklung des Gehirns als Folge der Frühgeburt gewertet (69). Im Gegensatz hierzu untersuchten Maalouf et al. (1999) ähnliche Veränderungen im MRT wie Volpe, die als „diffuse excessive high signal intensity“ (DEHSI) in der MRT auftreten. Sie

erklärt diese jedoch nicht im Sinne des Korrelates der diffuse white matter lesions, sondern einer anders ablaufenden Hirnentwicklung der Frühgeborenen ex utero. Begründet wird diese Aussage dadurch, dass viele Kinder, bei denen postnatal eine DEHSI detektiert wurde, ein reguläres neurologisches Outcome zeigten (41). Zudem konnte in einer Studie von de Bruijne et al. (2011) bei ehemaligen Frühgeborenen im korrigierten Alter von 50 SSW keine DEHSI nachgewiesen werden. Zum Zeitpunkt des errechneten Geburtstermins hatten 89% des Patientenkollektivs diese Veränderung in der MRT, so dass von einer passageren Veränderung im Sinne einer aberranten Hirnentwicklung ausgegangen wird. Auch in dieser Gruppe fand sich keine Korrelation zwischen dem Nachweis einer DEHSI und einem veränderten neurologischem Outcome (14).

Eine weitere mögliche Erklärung für das Absinken des O₂Hb unter die Baseline könnte das Verfehlen des aktivierten Zentrums mit dem Infrarotsignal sein. Bedingt durch den Versuchsaufbau, der das Anbringen zweier Detektoren nebeneinander erfordert, liegt kein Detektor direkt über dem Inion sondern jeweils etwa 0,4 cm nach lateral versetzt. Hoshi et al. (2000) beschreiben unter Verwendung von mehreren Detektoren einen Abfall des O₂Hb in den umliegenden Gebieten des aktivierten Zentrums, das bei meist 1 cm über dem Inion zu erwarten wäre (29). Geht man von der Annahme aus, dass das Verfehlen des aktivierten Bereichs der Sehrinde vor allem bei Kindern mit sehr kleinem Kopfumfang ein Problem ergibt, so wären gegebenenfalls Unterschiede der Messwerte von sehr kleinen und eher großen Kindern zu erwarten, was aber nicht der Fall war. So scheint diese These zwar durchaus möglich, aber nicht wahrscheinlich.

Als eine weitere Fragestellung im Rahmen der Studienplanung sollte die Reaktion der ipsi- mit der der kontralateralen Sehrinde verglichen werden. Im Vergleich der Messergebnisse des rechten mit denen des linken Detektors zeigten sich keine reproduzierbaren Unterschiede. Dies kann dadurch begründet sein, dass durch eine Kreuzung eines Teils der Sehnervenfasern auf die kontralaterale Seite beide Hirnhälften in einem ähnlichen Maß aktiviert werden. Eventuell können sehr geringe Unterschiede auch durch eine mangelnde Sensitivität der Messeinheit nicht detektiert werden.

Im Anschluss auf den Lichtreiz auf das geschlossene linke Auge erfolgte das Einsetzen des Lidspanners in das rechte Auge. Viele der Kinder begannen direkt im Anschluss zu schreien, wobei während der laufenden Untersuchung nicht der genaue Zeitpunkt dokumentiert wurde. So muss davon ausgegangen werden, dass nach Einsetzen des Lid-

spanners Veränderungen der Messparameter, nicht beziehungsweise nicht eindeutig auf die erfolgten Lichtreize zurückzuführen sind.

Während der Untersuchung zeigte die Herzfrequenz einen Anstieg, der ab dem Beginn der „Untersuchung Auge rechts“ signifikant war. Die periphere Sauerstoffsättigung fiel, wenn auch nicht statistisch signifikant, im Zeitverlauf unter den Ausgangswert.

Die NIRS-Parameter wiesen im weiteren Verlauf eine zunehmende Streubreite auf. O₂Hb fiel im Mittel weiter unter den Ausgangswert, während das HHb einen Anstieg zeigte. Die Hämoglobindifferenz (HbD) und der Gewebsoxygenierungsindex (TOI) fielen an einigen Messpunkten signifikant ab. Das totale Hämoglobin (tHb) wies im Verlauf der Untersuchung keine eindeutige Veränderung auf. Insgesamt lassen sich diese Änderungen der Messparameter durch den Stress der Kinder während der Untersuchung und das konsequente Schreien erklären. Ein Anstieg der Herzfrequenz (HF) und ein Abfall der peripheren Sauerstoffsättigung sind typische Indikatoren für Stress. Wie in den Ergebnissen beschrieben zeigten 13 der Kinder einen Anstieg der HF. Bei 3 Kindern kam es zwischenzeitlich zu einem deutlichen Abfall der HF, wodurch der Anstieg des Mittelwertes der HF kleiner ausfällt. Der Abfall der HF als Reaktion auf Stress lässt sich in der Regel vor allem bei unreifen und instabilen Kindern nachweisen und bestätigt die Belastung durch die augenärztliche Untersuchung. Bei keinem der Kinder konnte jedoch ein Abfall der HF unter 100/min im Sinne einer Bradykardie verzeichnet werden.

Die periphere Sauerstoffsättigung und der TOI fallen beide über die Zeit ab und zeigen in den Messergebnissen der einzelnen Kinder parallele Verläufe. Bei 3 der Kinder wurde eine SAT unter 85% im Verlauf der Untersuchung gemessen.

Der parallele Kurvenverlauf von TOI und SAT spricht dafür, dass die Veränderung des TOI durch Veränderungen der arteriellen Sauerstoffsättigung bedingt und kein Ausdruck einer zerebralen Reaktion auf den Lichtreiz ist. Zudem handelt es sich bei dem TOI um einen Parameter, der, so van Bel et al. (2008) gut mit der aktuellen Sauerstoffversorgung des Gehirns korreliert (66), so dass ein Abfall des TOI während der augenärztlichen Untersuchung somit die Relevanz des durch die Untersuchung ausgelösten Stresses auf die zerebrale Sauerstoffversorgung bestätigt. Bei 5 Kindern konnte ein Abfall des TOI unter 55% im Laufe der Untersuchung detektiert werden, insgesamt wiesen 13 Kinder einen TOI < 55% auf. Da TOI-Werte unter 55% als unterhalb des Normbereichs für Frühgeborene und Reifgeborene angesehen werden, ist dies ein Hinweis auf eine stressbedingte zerebrale Hypoxaemie während der augenärztlichen Untersuchung.

Neben der Reaktion auf Stress gibt es andere Ansätze die Veränderung der NIRS- und Vitalparameter zu erklären, die jedoch einer kritischen Beurteilung nicht standhalten:

Eine Aktivierung des Kortex durch einen Lichtreiz kann bei der Betrachtung der FOE nahezu ausgeschlossen werden. Eine signifikante Veränderung des HbD, des Anstiegs von HHb und des Abfalls von O₂Hb würde mit einer erhöhte Sauerstoffausschöpfung durch das Gewebe zu erklären sein, was jedoch einen deutlichen Anstieg des FOE über die Zeit zur Folge hätte. Dies konnten unsere Berechnungen jedoch nicht bestätigen.

Plausibler erscheint hier der Erklärungsansatz, den auch Brazy (1988) in ihrer Studie über die Veränderungen der NIRS Parameter bei Neonaten während des Schreiens verwendete. Durch die forcierte Inspiration kommt es zu einem erhöhten intrathorakalen Druck der zu einem verminderten venösen Rückfluss zum Herzen führt. Der hierdurch entstehende Rückstau führt zu einer Zunahme des venösen Blutes intrazerebral und somit zu einem prozentual erhöhten Anteil des entsättigten Hämoglobins (5).

Der Abfall des TOI über die Untersuchungsdauer würde diese Annahme bestätigen, da es sich hier um einen Parameter handelt, der gut mit der venösen Sauerstoffsättigung des Gewebes korreliert.

Neben der sinkenden Sauerstoffsättigung des Gewebes würde es, bedingt durch den erhöhten Druck in den venösen Gefäßen, zu einer Minderung des zerebralen Blutflusses kommen. In diesem Fall käme es zu einem deutlichen Abfall des HbD, der den Abfall des O₂Hb übersteigt. Dies konnte in unseren Messungen nicht gezeigt werden, bei denen sich der Abfall des O₂Hb und des HbD in etwa gleich verhielten. Zudem wäre bei dieser Theorie ein Anstieg des tHb zu erwarten, da der venöse Abfluss vermindert ist. Auch dies ließ sich nicht bestätigen, so dass die Veränderungen von NIRS- und Vitalparametern am ehesten durch den untersuchungsbedingten Stress und damit einhergehend einer Entsättigung der Kinder – ein häufiges Phänomen bei Frühgeborenen - zu erklären sind.

Die zunehmende Streuung der Messwerte lässt sich durch folgende Überlegung begründen. Innerhalb unseres Patientenkollektivs waren Kinder von unterschiedlicher kardiopulmonaler Stabilität, so dass es möglich ist, dass einige der Kinder Stress und Schreien bezüglich der zerebralen Durchblutung besser kompensieren konnten als andere. Dieser Unterschied hat zu Beginn der Messungen, bei denen alle Kinder ruhig und stabil waren, keinen so großen Einfluss auf die Werte wie gegen Ende der Untersuchung.

Zuletzt lässt sich bei zunehmender Gegenwehr der Kinder gegen das Festhalten, vor allem gegen Ende der Untersuchung, ein minimales Verrutschen der Detektoren nicht sicher

ausschließen, was ebenfalls zu abweichenden Messwerten führen kann. Gegen diese Annahme spricht jedoch die Tatsache, dass die detektierten Veränderungen meist dieselbe Tendenz zeigten.

4.2 Relevanz für die Anwendbarkeit der NIRS

Ziel dieser Studie war unter anderem, die Möglichkeiten und Grenzen eines handelsüblichen NIRS-Gerätes für fNIRS-Messungen zu testen. Mit unseren Untersuchungen ließen sich, zumindest während der ersten beiden Stimuli, einige tendenzielle Veränderungen der NIRS-Parameter erkennen, jedoch keine eindeutigen signifikanten Ergebnisse nachweisen. Vergleicht man unseren Untersuchungsaufbau mit denen anderer Projektgruppen, so fällt auf, dass die meisten Versuche mit deutlich mehr als zwei Messpunkten durchgeführt wurden. Signifikante Veränderungen wurden weder an allen der angebrachten Detektoren, noch konstant am selben Ort ermittelt, so dass davon auszugehen ist, dass für die funktionelle NIRS ein relativ großes Hirnareal durch Messpunkte abgedeckt werden sollte. Ein Gerät das - wie der NIRO 300 - mit zwei Emitter-Detektor Paaren arbeitet, erscheint für funktionelle NIRS Untersuchungen nur eingeschränkt geeignet.

Eine weitere Problematik ergab sich in unserem Versuchsaufbau dadurch, dass sich die Kinder während der Untersuchung bewegten und schrien. Bewegungsartefakte lassen nach Robertson et al. (2010) sich zwar zu einem gewissen Maß aus den Wertereihen eliminieren (57). Bei Messungen an aktiven, wachen Kindern ergibt sich jedoch eine gewisse Grenze, reproduzierbare Ergebnisse zu erreichen. Bedingt durch das Schreien der Kinder verändert sich die Sauerstoffsättigung im Gehirn derart, dass die deutlich geringeren Veränderungen der NIRS-Parameter, die durch die Aktivierung bestimmter Areale verursacht werden, überdeckt sind. Eine Elimination dieser Überlagerung aus den Messwerten erscheint bei einer großen Unregelmäßigkeit sehr schwierig.

Für Studien, die an schlafenden oder ruhigen Kindern durchgeführt werden, lässt sich die NIRS verwenden. Sobald der Studienaufbau ein Wecken oder Stören der Kinder beinhaltet, werden die durch eine Aktivierung von Kortexarealen bedingte Veränderung der NIRS-Parameter in einem Maß überlagert, das eine Eliminierung nur schwer möglich macht.

4.3 Relevanz für die augenärztliche Untersuchung

Wie bereits oben beschrieben, konnte eine eindeutige Stressreaktion der Frühgeborenen auf die augenärztliche Untersuchung gezeigt werden. Neben der üblichen Stressreaktion im Sinne eines Anstiegs der Herzfrequenz kam es zusätzlich zu einem Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung und bei einigen Kindern sogar zu einem Abfall der Herzfrequenz. Zudem zeigte der Abfall des TOI im Verlauf der Untersuchung eine verminderte Sauerstoffsättigung im Gehirn der Kinder. Diese Beobachtungen legen nahe, dass die ROP-Screening-Untersuchung einen nicht unbeträchtlichen Einfluss auf den Allgemeinzustand der Kinder hat.

Das ROP-Screening ist eine wichtige Untersuchung zur Vermeidung von Spätfolgen der Frühgeburt und laut Durnian und Clark (2010) in ihrer Durchführung nach den aktuellen Leitlinien zu indizieren (18). Nach Grunau et al. (2001) führt eine Häufung von schmerzhaften Prozeduren in der Neonatalzeit zu Spätfolgen bei den betroffenen Kindern (23). Es gibt unterschiedlich Ansätze, um Kindern im Bereich des ROP-Screenings möglichst wenig Stress auszusetzen. Während der augenärztlichen Untersuchung selbst kann durch Anwendung verschiedener Verfahren die Belastung der Kinder reduziert werden, so O'Sullivan et al. (2010). Sie wiesen nach, dass Kinder, die während der Untersuchung eine ausreichende Lokalanästhesie und eine für sie beruhigende Lagerung erhalten, weniger Stressreaktionen zeigen. Eine zusätzliche orale Gabe von Glukose ist derzeit nicht unumstritten, scheint aber einen analgetischen Effekt zu haben (52).

Ziel von aktuellen Studien ist es, die Anzahl der ROP-Screening-Untersuchungen möglichst weit zu reduzieren, ohne vermehrt Kinder mit einem behandlungsbedürftigen Netzhautbefund zu übersehen.

Nach Chen et al. (2011) entwickeln nur 10% der Frühgeborenen, die ein Screening erhalten, eine therapiebedürftige ROP, was hoffen lässt, dass durch verbesserte Screeningmethoden und Vorhersagbarkeit den Kindern weniger augenärztliche Untersuchungen zugemutet werden müssten (11). Wu et al. (2012) und Pérez-Muñuzuri et al. (2010) versuchten die Wahrscheinlichkeit einer ROP ohne Augeninspektion einzuschätzen, was unter anderem auf der postnatalen Gewichtszunahme und der Konzentration des Insulin-growth Factor 1(IGF-1) basierte (73, 54). Der von Hellström et al. (2009) entwickelte Algorithmus WINROP (Weight, IGF-1, ROP) zeigte eine 100% Sensitivität bei 84,5% Spezifität für die spätere Entwicklung einer proliferativen ROP (26).

Einen weiteren Ansatz zur Reduzierung der ROP-Screening-Untersuchungen geben Czernik et al. (2011). Ein spezieller Marker, das „urinary N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide concentrations, normalized to creatinine“ (UNBCR), war im Urin der Kinder, die eine ROP aufwiesen signifikant erhöht. Umgekehrt könnte eine Erhöhung dieses Markers Kinder mit einem erhöhten Risiko an ROP zu erkranken identifizieren und so gegebenenfalls dazu beitragen unnötige Untersuchungen zu vermeiden (13).

Als alternative Behandlungsmethode zur Laserkoagulation testen Mintz-Hittner et al. (2011) die intravitale Injektion von Anti-VEGF (Bevacizumab), was als vielversprechender Therapieansatz erschien (47). Die Sicherheit und Effektivität der Anti-VEGF Therapie wird derzeit in randomisierten klinischen Studien untersucht. In wie weit eine Anti-VEGF Therapie der Laserkoagulation überlegen ist und wie Nebenwirkungen zu bewerten sind, wird aktuell kontrovers diskutiert und soll nicht Thema dieser Diskussion sein. In Bezug auf die Ergebnisse unserer Studie ist jedoch zu beachten, dass eine Therapie mit Bevacizumab derzeit eine engmaschige Nachkontrolle innerhalb des gesamten ersten Lebensjahres durch Untersuchungen analog des ROP-Screenings erfordert. Gerade bei extrem frühgeborenen oder instabilen Kindern sollte daher eine genaue Abwägung der Therapiemöglichkeiten erfolgen, um Schädigungen durch vermehrten Stress oder alternativ durch Narkosen zu vermeiden.

4.4 Weiterführende Studien

Mit Hilfe der durchgeführten Messungen konnte ein Hinweis auf eine akzelerierte Entwicklung der Sehrinde bei Frühgeborenen nach der Geburt festgestellt werden. Ziel war es, Reaktionen der Sehrinde durch Lichtreize auf die geschlossenen Augen der Kinder sowie im Verlauf einer regulären augenärztlichen Untersuchung zu messen. Es zeigte sich, dass ein Großteil der gewonnenen Messwerte nur als Veränderungen gewertet werden konnten, die als Reaktion auf den Stress der Kinder entstanden. Untersuchungen mittels NIRS sind nur an ruhigen Kindern in möglichst stressfreiem Umfeld erfolgversprechend, so dass der Versuchsaufbau dementsprechend gestaltet sein sollte. Eine Untersuchung, die bei den Kindern zu Stress führt, ist bedingt durch die Überlagerung der Reizantwort durch Stressreaktionen nicht sinnvoll.

Da im Rahmen dieser Studie keine eindeutigen, signifikanten Ergebnisse entstanden, wären weiterführende Untersuchungen anzustreben. Primäres Ziel einer Folgestudie ist die Frage nach der Reproduzierbarkeit der Messergebnisse, was durch eine größere Fallzahl zu untermauern wäre. Bei der Zielsetzung die Entwicklung der Sehrinde nach der Geburt zu untersuchen, sollte das Patientenkollektiv dementsprechend in Bezug auf das Alter nach Geburt homogener ausgewählt werden. Für eine Studie, die zunächst nur die Reaktion der Sehrinde von Frühgeborenen im Vergleich zu reifen Kindern untersuchen soll, ließe sich sowohl die Dauer der Messung als auch die Anzahl der erfolgenden Reize minimieren.

Im weiteren Verlauf kann bei einer dementsprechend großen Fallzahl eine genauere Einteilung der Kinder in das Alter nach Geburt erfolgen mit dem Ziel, möglicherweise ein Alter nach Geburt auszumachen, ab dem sich bei den meisten Kindern ein Abfall des oxygenierten Hämoglobins zeigen.

In der Literatur gibt es zurzeit deutliche Differenzen in der Angabe, ab welchem Alter sich eine Veränderung des Antwortsignals von einem Anstieg des O_2Hb hin zu einem Abfall einstellt. Ob die Sehrinde bei Frühgeborenen in demselben Tempo reift wie bei reifen Kindern ist eine Frage, die ebenfalls interessant ist.

Prinzipiell ist der Versuchsaufbau einer weiterführenden Studie auch mittels funktioneller MRT denkbar, hier ergibt sich eher als bei der NIRS die Frage nach der Notwendigkeit einer solchen Untersuchung ausschließlich zu Forschungszwecken. Die NIRS lässt sich, bedingt durch fehlende Invasivität und nur geringer Irritation des Kindes bei regelrechter Anwendung, viel eher für Studien an Frühgeborenen anwenden, ohne aus einem weiteren Grund medizinisch indiziert zu sein.

In Bezug auf das ROP-Screening zeigte sich, dass die Untersuchung bei den Kindern Stressreaktionen auslöst, die auch Auswirkung auf die zerebrale Sauerstoffversorgung haben. Es wäre interessant zu wissen, wie lange diese Auswirkungen anhalten und ob sich in den folgenden Stunden weiterhin Veränderungen in den NIRS-Parametern zeigen. Eine Studie von Mitchell et al. (2011) et al. gibt einen Hinweis, dass noch Stunden nach Abschluss der Untersuchung Stressreaktionen der Kinder anhand der Vitalparameter detektiert werden können (48).

5 Zusammenfassung

Die Retinopathia praematurorum ist eine typische Erkrankung der Frühgeborenen und kann in ihrer extremen Ausprägung zu Blindheit führen. Im Rahmen der Früherkennung findet eine augenärztliche Screening-Untersuchung bei gefährdeten Kindern statt.

Diese Untersuchung wurde als Reiz verwendet, um die Reaktion der Sehrinde im Sinne einer lokalen Veränderung der Sauerstoffsättigung zu detektieren. Als Methodik diente die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS), die mittels Absorptionsmessungen unter anderem Veränderungen der Konzentration von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin sowie Änderungen des Gewebsoxygenierungsindex (TOI) registriert. Die NIRS kann so Informationen über den Oxygenierungszustand des untersuchten Gewebes liefern. Als fNIRS liefern Veränderungen der Parameter Hinweise auf die Aktivität von Hirnarealen. In Untersuchungen an Erwachsenen ist ein Anstieg des oxygenierten Hämoglobins (O_2Hb) bei gleichzeitigem Abfall des desoxygenierten Hämoglobins (HHb) ein Indikator für eine Aktivierung. Vorangehende Untersuchungen an Neonaten lieferten jedoch Ergebnisse, die teils stark voneinander abwichen, so dass zudem die Anwendbarkeit der fNIRS für Studien an Frühgeborenen geprüft werden sollte. Als erster Reiz der Messung wurden Lichtreize auf die geschlossenen Augen der Kinder gegeben ohne weitere Manipulation. Hier konnte als Tendenz ein Abfall des O_2Hb bei einem fraglichen Anstieg des HHb detektiert werden. Im Vergleich zu anderen Studien entspricht diese Reaktion eher Beobachtungen, die an älteren, reiferen Kindern gemacht wurden. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass es sich bei den Messwerten nur um Tendenzen handelt, kann dies allenfalls als ein Hinweis auf eine vorgezogene oder aberrante Hirnentwicklung von Frühgeborenen im Vergleich zu reif geborenen Kindern gewertet werden.

Bei den nachfolgenden Reizen ließ sich eine Stressreaktion der Kinder auf die Untersuchung in den Vital- und NIRS Parametern nachweisen, die zu einer Überlagerung der Reiz-Antwort der Sehrinde führte. Diese Stressreaktion imponierte im Anstieg der Herzfrequenz, im Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung und im Abfall des TOI.

Die nachgewiesene Stressreaktion bis hin zur Minderung der Sauerstoffsättigung des Gehirns bestätigt eine relevante Belastung der Kinder durch die Screening-Untersuchung. Eine Indikation zur augenärztlichen Untersuchung sollte daher relativ streng gestellt werden. Zudem zeigt sich, bedingt durch die Überlagerung, dass die fNIRS für Studien an Frühgeborenen nur eingeschränkt geeignet ist.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Barfield, C.P., Yu, V.Y., Noma, O., Kukita, J., Cussen, L.J., Oates, A., Walker, A.M. (1999):
Cerebral blood volume measured using near-infrared spectroscopy and radiolabels in the immature lamb brain.
Pediatr Res. 46(1), 50-6.
- 2 Bartocci, M., Winberg, J., Ruggiero, C., Bergqvist, L.L., Serra, G., Lagercrantz, H. (2000):
Activation of olfactory cortex in newborn infants after odor stimulation: a functional near-infrared spectroscopy study.
Pediatr. Res. 48(1), 18-23.
- 3 Bartocci, M., Winberg, J., Papendieck, G., Mustica, T., Serra, G., Lagercrantz, H. (2001):
Cerebral hemodynamic response to unpleasant odors in the preterm newborn measured by near-infrared spectroscopy.
Pediatr. Res. 50(3), 324-30.
- 4 Born, P., Leth, H., Miranda, M.J., Rostrup, E., Stensgaard, A., Peitersen, B., Larsson, H.B., Lou, H.C. (1998):
Visual activation in infants and young children studied by functional magnetic resonance imaging.
Pediatr. Res. 44(4), 578-83.
- 5 Brazy, J.E. (1988):
Effects of crying on cerebral blood volume and cytochrome aa3.
Pediatr. 112(3), 457-61.
- 6 Brazy, J. (1991):
Near-infrared spectroscopy.
Clin. Perinatol. 18(3), 519-34.
- 7 Brun, N.C., Moen, A., Børch, K., Saugstad, O.D., Greisen, G. (1997):
Near-infrared monitoring of cerebral tissue oxygen saturation and blood volume in newborn piglets.
Am. J. Physiol. 273(2 Pt 2), H682-6.
- 8 Bucher, H.U., Edwards, A.D., Lipp, A.E., Duc, G. (1993):
Comparison between near infrared spectroscopy and ¹³³Xenon clearance for estimation of cerebral blood flow in critically ill preterm infants.
Pediatr. Res. 33(1), 56-60.
- 9 Chance, B., Leigh, J.S., Miyake, H., Smith, D.S., Nioka, S., Greenfeld, R., Finander, M., Kaufmann, K., Levy, W., Young, M., et al. (1988):
Comparison of time-resolved and -unresolved measurements of deoxyhemoglobin in brain.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 85(14), 4971-5.

- 10 Chance, B., Nioka, S., Kent, J., McCully, K., Fountain, M., Greenfeld, R., Holtom, G. (1998):
Time-resolved spectroscopy of hemoglobin and myoglobin in resting and ischemic muscle.
Anal. Biochem. 174(2), 698-707.
- 11 Chen, J., Stahl, A., Hellstrom, A. Smith, L.E. (2011):
Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment.
Curr. Opin. Pediatr. 23(2), 173-8.
- 12 Chow, L.C., Wright, K.W., Sola, A.; CSMC Oxygen Administration Study Group. (2003):
Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants?
Pediatrics. 111(2), 339-45.
- 13 Czernik, C., Metze, B., Müller, C., Müller, B., Bühner, C. (2011):
Urinary N-terminal B-type natriuretic peptide predicts severe retinopathy of prematurity.
Pediatrics. 128(3), 545-9.
- 14 De Bruïne, F.T., van den Berg-Huysmans, A.A., Leijser, L.M., Rijken, M., Steggerda, S.J., van der Grond, J., van Wezel-Meijler, G. (2011):
MR imaging findings in the white matter in very preterm infants: a 2-year follow-up study.
Radiology. 261(3), 899-906.
- 15 Delobel-Ayoub, M., Arnaud, C., White-Koning, M., Casper, C., Pierrat, V., Garel, M., Burguet, A., Roze, J.C., Matis, J., Picaud, J.C., Kaminski, M., Larroque, B; EPIPAGE Study Group. (2009):
Behavioral problems and cognitive performance at 5 years of age after very preterm birth: the EPIPAGE Study.
Pediatrics. 123(6), 1485-92.
- 16 Delpy, D.T., Cope, M., van der Zee, P., Arridge, S., Wray, S., Wyatt, J. (1988):
Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement.
Phys. Med. Biol. 33(12), 1433-42.
- 17 Duncan, A., Meek, J.H., Clemence, M., Elwell, C.E., Fallon, P., Tyszczuk, L., Cope, M., Delpy, D.T. (1996):
Measurement of cranial optical path length as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy.
Pediatr. Res. 39(5), 889-94.
- 18 Durnian, J.M., Clark, D.I. (2010) :
Retinopathy of prematurity: keeping the status quo. A case series detailing the importance of keeping the current guidelines for screening.
Br. J. Ophthalmol. 94(12), 1693-4

- 19 European foundation for the care of newborn infants (EFCNI) (2011):
EU Benchmarking report 2009/2010 too little, too late?
- 20 Fusch, C. (2010): Entwicklung des Zentralnervensystems.
In: Jorch, G., Hübler, A. (Hrsg):
Neonatologie Medizin des Früh- und Reifgeborenen.
S. 452-454. Stuttgart: Thieme-Verlag
- 21 Goddard-Finegold, J., Louis, P.T., Rodriguez, D.L., David, Y., Contant, C.F.,
Rolfe, P. (1998):
Correlation of near infrared spectroscopy cerebral blood flow estimations and
microsphere quantitations in newborn piglets.
Biol. Neonate. 74(5), 376-84.
- 22 Gratton, G., Maier, J.S., Fabiani, M., Mantulin, W.W., Gratton, E. (1994):
Feasibility of intracranial near-infrared optical scanning.
Psychophysiology. 31(2), 211-5.
- 23 Grunau, R.E., Oberlander, T.F., Whitfield, M.F., Fitzgerald, C., Lee, S.K. (2001):
Demographic and therapeutic determinants of pain reactivity in very low birth
weight neonates at 32 Weeks' postconceptional Age.
Pediatrics. 107(1), 105-12.
- 24 Heckmann, M. (2008):
Pathogenese der Retinopathia praematurorum
Ophthalmologie. 105(12), 1101-7.
- 25 Hellstrom, A., Perruzzi, C., Ju, M., Engstrom, E., Hard, A.L., Liu, J.L., Albertsson-
Wikland, K., Carlsson, B., Niklasson, A., Sjobell, L., LeRoith, D., Senger, D.R.,
Smith, L.E. (2001):
Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct
correlation with clinical retinopathy of prematurity.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 98(10), 5804-8.
- 26 Hellström, A., Hård, A.L., Engström, E., Niklasson, A., Andersson, E., Smith, L.,
Löfqvist, C. (2009):
Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient
approach to screening
Pediatrics. 123(4), 638-45.
- 27 Hellström-Westas, L., de Vries, L.s., Rosen, I. (2008):
Atlas of amplitude-integrated EEGs in the Newborn 2. Ed
London: Informa Healthcare; s. bes. S. 17ff
- 28 Hoshi, Y., Tamura, M. (1993):
Dynamic multichannel near-infrared optical imaging of human brain activity.
J. Appl. Physiol. 75(4), 1842-6.

- 29 Hoshi, Y., Kohri, S., Matsumoto, Y., Cho, K., Matsuda, T., Okajima, S., Fujimoto, S. (2000):
Hemodynamic responses to photic stimulation in neonates.
Pediatr. Neurol. 23(4), 323-7.
- 30 Hoshi, Y. (2003):
Functional near-infrared optical imaging: utility and limitations in human brain mapping.
Psychophysiology. 40(4), 511-20.
- 31 Jandeck, C., Kellner, U., Heimann, H., Foerster, M.H. (2005):
Koagulationstherapie bei Frühgeborenenretinopathie
Ophthalmologe. 102(1), 33-8.
- 32 Jandeck, C., Kellner, U., Lorenz, B., Seiberth, V. (2008):
Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen.
Ophthalmologe. 105(10), 955-63.
- 33 Jansen, O., Stephani, U. (2007): Fehlbildungen und frühkindliche Schädigungen des ZNS.
In: Jorch, G., Hübner, A. (Hrsg):
Neonatologie Medizin des Früh- und Reifgeborenen.
Stuttgart: Thieme-Verlag, S. 187 ff
- 34 Jobe, A.J. (1999):
The new BPD: an arrest of lung development.
Pediatr. Res. 46(6), 641-3.
- 35 Jöbsis, F.F. (1977):
Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters.
Science 198(4323), 1264-7.
- 36 Johnson, S., Fawke, J., Hennessy, E., Rowell, V., Thomas, S., Wolke, D., Marlow, N. (2009):
Neurodevelopmental disability through 11 years of age in children born before 26 weeks of gestation.
Pediatrics. 124(2), 249-57.
- 37 Karen, T., Morren, G., Haensse, D., Bauschatz, A.S., Bucher, H.U., Wolf, M. (2008):
Hemodynamic response to visual stimulation in newborn infants using functional near-infrared spectroscopy.
Hum. Brain Mapp. 29(4), 453-60.
- 38 Kato, T., Kamei, A., Takashima, S., Ozaki, T. (1993):
Human visual cortical function during photic stimulation monitoring by means of near-infrared spectroscopy.
J. Cereb. Blood Flow Metab. 13(3), 516-20.

- 39 Kusaka, T., Kawada, K., Okubo, K., Nagano, K., Namba, M., Okada, H., Imai, T., Isobe, K., Itoh, S. (2004):
Noninvasive optical imaging in the visual cortex in young infants.
Hum. Brain Mapp. 22(2), 122-32.
- 40 Kwong, K.K., Belliveau, J.W., Chesler, D.A., Goldberg, I.E., Weisskoff, R.M., Poncelet, B.P., Kennedy, D.N., Hoppel, B.E., Cohen, M.S., Turner, R. (1992):
Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 89(12), 5675-9.
- 41 Maalouf, E.F., Duggan, P.J., Rutherford, M.A., Counsell, S.J., Fletcher, A.M., Battin, M., Cowan, F., Edwards, A.D. (1999):
Magnetic resonance imaging of the brain in a cohort of extremely preterm infants.
J. Pediatr. 135(3), 351-7.
- 42 Marlow, N., Wolke, D., Bracewell, M.A., Samara, M.; EPICure Study Group. (2005):
Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth.
N. Engl. J. Med. 352(1), 9-19.
- 43 Martin, E., Joeri, P., Loenneker, T., Ekatothramis, D., Vitacco, D., Hennig, J., Marcar, V.L. (1999):
Visual processing in infants and children studied using functional MRI.
Pediatr. Res. 46(2), 135-40.
- 44 McLoone, E., O'Keefe, M., McLoone, S., Lanigan, B. (2006):
Long term functional and structural outcomes of laser therapy for retinopathy of prematurity.
Br. J. Ophthalmol. 90(6), 754-9.
- 45 Meek, J.H., Elwell, C.E., Khan, M.J., Romaya, J., Wyatt, J.S., Delpy, D.T., Zeki, S. (1995):
Regional changes in cerebral haemodynamics as a result of a visual stimulus measured by near infrared spectroscopy.
Proc. Biol. Sci. 261(1362), 351-6.
- 46 Meek, J.H., Firbank, M., Elwell, C.E., Atkinson, J., Braddick, O., Wyatt, J.S. (1998):
Regional hemodynamic responses to visual stimulation in awake infants.
Pediatr. Res. 43(6), 840-3.
- 47 Mintz-Hittner, H.A., Kennedy, K.A., Chuang, A.Z.; BEAT-ROP Cooperative Group. (2011):
Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity.
N. Engl. J. Med. 364(7), 603-15.

- 48 Mitchell, A.J., Green, A., Jeffs, D.A., Roberson, P.K. (2011):
Physiologic effects of retinopathy of prematurity screening examinations.
Adv. Neonatal. Care. 11(4), 291-7.
- 49 Muether, P.S., Kribs, A., Hahn, M., Schumacher, J., Eifinger, F., Kirchhof, B.,
Roth, B., Fauser, S. (2012):
No advanced retinopathy of prematurity stages 4 or 5 in a large high-risk German
cohort.
Br. J. Ophthalmol. 96(3), 400-4.
- 50 Naulaers, G., Meyns, B., Miserez, M., Leunens, V., Van Huffel, S., Casaer, P.,
Weindling, M., Devlieger, H. (2007):
Use of tissue oxygenation index and fractional tissue oxygen extraction as non-
invasive parameters for cerebral oxygenation. A validation study in piglets.
Neonatology. 92(2), 120-6.
- 51 Nelson, D.L., Cox, M.M. (2009):
Lehninger Biochemie, 4. Auflage.
Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; S. 201-222
- 52 O'Sullivan, A., O'Connor, M., Brosnahan, D., McCreery, K., Dempsey, E.M.
(2010):
Sweeten, soother and swaddle for retinopathy of prematurity screening: a
randomised placebo controlled trial.
Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. 95(6), F419-22.
- 53 Pelken, L., Maier, R.F. (2008):
Risikofaktoren und Prävention der Retinopathia praematurorum.
Ophthalmologe 105(12), 1108-13.
- 54 Pérez-Muñuzuri, A., Fernández-Lorenzo, J.R., Couce-Pico, M.L., Blanco-Teijeiro,
M.J., Fraga-Bermúdez, J.M. (2010):
Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity.
Acta Paediatr. 99(4), 519-25.
- 55 Philip, A.G. (2012):
Bronchopulmonary dysplasia: then and now.
Neonatology. 102(1), 1-8.
- 56 Rabel-Tillig, E. (2010): Perinatale Hirnschädigung bei Frühgeborenen.
In: Jorch, G., Hübler, A. (Hrsg):
Neonatologie Medizin des Früh- und Reifgeborenen.
S. 490-493. Stuttgart: Thieme-Verlag
- 57 Robertson, F.C., Douglas, T.S., Meintjes, E.M. (2010):
Motion artifact removal for functional near infrared spectroscopy: a comparison of
methods.
IEEE Trans. Biomed. Eng. 57(6), 1377-87.

- 58 Rüdiger, M. (2010): Bronchopulmonale Dysplasie.
In: Jorch, G., Hübler, A. (Hrsg):
Neonatologie Medizin des Früh- und Reifgeborenen.
S. 175-180. Stuttgart: Thieme-Verlag,
- 59 Sakatani, K., Chen, S., Lichty, W., Zuo, H., Wang, Y.P. (1999):
Cerebral blood oxygenation changes induced by auditory stimulation in newborn
infants measured by near infrared spectroscopy.
Early Hum. Dev. 55(3), 229-36.
- 60 Sears, J.E., Pietz, J., Sonnie, C., Dolcini, D., Hoppe, G. (2009):
A change in oxygen supplementation can decrease the incidence of retinopathy of
prematurity.
Ophthalmology. 116(3), 513-8.
- 61 Sisman, J., Campbell, D.E., Brion, L.P. (2005):
Amplitude-integrated EEG in preterm infants: maturation of background pattern
and amplitude voltage with postmenstrual age and gestational age.
J. Perinatol. 25(6), 391-6.
- 62 Skov, L., Pryds, O., Greisen, G. (1991):
Estimating cerebral blood flow in newborn infants: comparison of near infrared
spectroscopy and ¹³³Xe clearance.
Pediatr. Res. 30(6), 570-3.
- 63 Sorensen, L.C., Greisen, G. (2006):
Precision of measurement of cerebral tissue oxygenation index using near-infrared
spectroscopy in preterm neonates.
J. Biomed. Opt. 11(5), 054005.
- 64 Taga, G., Asakawa, K., Maki, A., Konishi, Y., Koizumi, H. (2003):
Brain imaging in awake infants by near-infrared optical topography.
Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 100(19), 10722-7.
- 65 Toronov, V., Webb, A., Choi, J.H., Wolf, M., Michalos, A., Gratton, E., Hueber, D.
(2001):
Investigation of human brain hemodynamics by simultaneous near-infrared
spectroscopy and functional magnetic resonance imaging.
Med. Phys. 28(4), 521-7.
- 66 Van Bel, F., Lemmers, P., Naulaers, G. (2008):
Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value
and pitfalls.
Neonatology. 94(4), 237-44.
- 67 Villringer, A., Chance, B. (1997):
Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function.
Trends. Neurosci. 20(10), 435-42.

- 68 Villringer, K., Minoshima, S., Hock, C., Obrig, H., Ziegler, S., Dirnagl, U., M., Villringer, A. (1997):
Assessment of local brain activation. A simultaneous PET and near-infrared spectroscopy study.
Adv. Exp. Med. Biol. 413, 149-53.
- 69 Volpe, J.J. (2009):
Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances.
Lancet Neurol. 8(1), 110-24.
- 70 Volpe, J.J. (2009):
The encephalopathy of prematurity-brain injury and impaired brain development inextricably intertwined.
Semin. Pediatr. Neurol. 16(4), 167-78.
- 71 Wilson-Costello, D., Friedman, H., Minich, N., Siner, B., Taylor, G., Schluchter, M., Hack, M. (2007):
Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002.
Pediatrics. 119(1), 37-45.
- 72 Wray, S., Cope, M., Delpy, D.T., Wyatt, J.S., Reynolds, E.O. (1988):
Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation.
Biochim. Biophys. Acta. 933(1), 184-92.
- 73 Wu, C., Löfqvist, C., Smith, L.E., Vanderveen, D.K., Hellström, A.; for the WINROP Consortium. (2012):
Importance of Early Postnatal Weight Gain for Normal Retinal Angiogenesis in Very Preterm Infants: A Multicenter Study Analyzing Weight Velocity Deviations for the Prediction of Retinopathy of Prematurity.
Arch Ophthalmol. 130(8), 992-9.
- 74 Wyatt, J.S., Cope, M., Delpy, D.T., Richardson, C.E., Edwards, A.D., Wray, S., Reynolds, E.O. (1990):
Quantitation of cerebral blood volume in human infants by near-infrared spectroscopy.
J. Appl. Physiol. 68(3), 1086-91.
- 75 Wyatt, J.S., Cope, M., Delpy, D.T., Van der Zee, P., Arridge, S., Edwards, A.D., Reynolds, E.O.R. (1990):
Measurement of optical path length for cerebral near-infrared spectroscopy in newborn infants.
Dev. Neurosci. 12(2), 140-144.
- 76 Yamada, H., Sadato, N., Konishi, Y., Kimura, K., Tanaka, M., Yonekura, Y., Ishii, Y. (1997):
A rapid brain metabolic change in infants detected by fMRI.
Neuroreport. 8(17), 3775-8.

- 77 Yamada, H., Sadato, N., Konishi, Y., Muramoto, S., Kimura, K., Tanaka, M., Yonekura, Y., Ishii, Y., Itoh, H. (2000):
A milestone for normal development of the infantile brain detected by functional MRI.
Neurology. 55(2), 218-23.

7 Abbildungsverzeichnis

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stadien und Verlauf der Retinopathia praematurorum nach Hellstrom et al., 2001 (25)	10
Abbildung 2: Lambert-Beersches-Gesetz	18
Abbildung 3: Absorptionsspektrum nach Wray (72)	20
Abbildung 4: NIRO 300 (FA Hamamatsu)	25
Abbildung 5: NIRS-Sensor	26
Abbildung 6: Schematische Darstellung des Lichtwegs	26
Abbildung 7: Positionierung der Sensoren am Hinterkopf	30
Abbildung 8: Position des Kindes während der Untersuchung	30
Abbildung 9: Darstellung der Messparameter (Kind 19)	34
Abbildung 10: schematische Darstellung der Auswertungszeiträume	35
Abbildung 11: schematische Darstellung des Messablaufs	35
Abbildung 12: Verlauf von O ₂ Hb zum Ausgangsniveau (BL1) bei den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten	42
Abbildung 13: O ₂ HB links - Änderungen zur BL1	43
Abbildung 14: O ₂ Hb bei Reiz 1	44
Abbildung 15: HHb rechts – Änderungen zur BL 1	45
Abbildung 16: HHb links – Änderungen zur BL 1	46
Abbildung 17: HHb bei Reiz 1	47
Abbildung 18: tHb rechts – Änderungen zur BL 1	48
Abbildung 19: tHb links – Änderungen zur BL 1	49
Abbildung 20: TOI rechts	50
Abbildung 21: TOI rechts - Änderungen zur BL1	51
Abbildung 22: TOI links	52
Abbildung 23: TOI links - Änderungen zur BL1	53
Abbildung 24: HbD rechts – Änderungen zur BL1	54
Abbildung 25: HbD links – Änderungen zur BL1	55
Abbildung 26: Sättigung	56
Abbildung 27: Sättigung - Änderungen zur BL 1	57
Abbildung 28: Herzfrequenz – absolute Werte	58
Abbildung 29: Verlauf Sättigung, Herzfrequenz, TOI Kind 17	63
Abbildung 30: Verlauf Sättigung, Herzfrequenz, TOI Kind 20	63

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenkollektiv	38
Tabelle 2: O ₂ Hb rechts – Änderungen zur BL1 ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	42
Tabelle 3: O ₂ Hb links – Änderungen zur BL1 ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	43
Tabelle 4: HHb rechts – Änderungen zur BL1 ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	45
Tabelle 5: HHb links – Änderungen zur BL1 ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	46
Tabelle 6: tHb rechts – Änderungen zur BL1 ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	48
Tabelle 7: tHb links – Änderungen zur BL1 ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	49
Tabelle 8: TOI rechts – absolute Werte (%)	50
Tabelle 9: TOI rechts – Änderungen zur BL 1 (%)	51
Tabelle 10: TOI links – absolute Werte (%)	52
Tabelle 11: TOI links – Änderungen zur BL1 (%)	53
Tabelle 12: HbD rechts - Änderungen zur BL1 ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	54
Tabelle 13: HbD links - Änderungen zur BL1 ($\Delta\mu\text{mol/l}$)	55
Tabelle 14: Sättigung – absolute Werte (%)	56
Tabelle 15: Sättigung – Änderungen zur BL1 (%)	57
Tabelle 16: Herzfrequenz – absolute Werte (1/min)	58
Tabelle 17: FOE rechts	59
Tabelle 18: FOE links	59
Tabelle 19: Einzelwerte Reiz 1 rechts	60
Tabelle 20: Einzelwerte: Reiz 1 links	61
Tabelle 21: Einzelwerte Reiz 2 rechts	61
Tabelle 22: Einzelwerte Reiz 2 links	62
Tabelle 23: TOI rechts zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten	64
Tabelle 24: TOI links zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten	65
Tabelle 25: Sättigung zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten	65
Tabelle 26: Herzfrequenz zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten	66

8 Abkürzungsverzeichnis

BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CBF	Zerebraler Blutfluss (cerebral blood flow)
CBV	Zerebrales Blutvolumen (cerebral blood volume)
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
Cyt aa³	Cytochromoxidase, Cytochrom aa3
DPF	Differential pathlength factor
Hb	Hämoglobin
HbD	Hämoglobindifferenz, Oxygenierungsindex
HHb	Desoxygeniertes Hämoglobin
MRT	Magnetresonanztomographie
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
FOE	Fraktionelle Sauerstoffextraktion (fractional oxygen extraction)
O₂Hb	Oxygeniertes Hämoglobin
OD	Optische Dichte
PCO₂	Kohlendioxidpartialdruck
PIVH	Peri-/intraventrikuläre Hämorrhagie
PO₂	Sauerstoffpartialdruck
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
ROP	Retinopathia praematurorum, Frühgeborenenretinopathie
SAT	Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SpO₂	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
tHb	Totales Hämoglobin, Gesamthämoglobin
TOI	Geweboxygenierungsindex (tissue oxygenation index)
Wo	Wochen

9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich an dieser Stelle bei Frau Professor Dr. Claudia Roll bedanken, unter deren Leitung diese Arbeit entstanden ist.

Ich danke ihr, dass sie sich mit großer Sachkenntnis und Interesse mit meiner Arbeit befasst hat und mir mit ihren Anregungen geholfen hat sie fertig zustellen.

Zudem gilt mein herzlicher Dank Frau Dr. Britta Hüning, die meine Arbeit großartig betreut hat. Sie stand mir bei der Durchführung der Studie stets mit Rat und Tat zur Seite und hat meine Dissertation so erst möglich gemacht. Beiden möchte ich dafür danken, dass sie für meine Fragen stets ansprechbar waren und mir viel Geduld entgegenbrachten. Die Zusammenarbeit mit ihnen hat mir viel Freude bereitet.

Den Ärzten der Augenklinik Herrn Professor Dr. Jurklies, Frau Dr. med. Thomas und Herrn Dr. med. Gök danke ich, dass sie mir die Zeit gegeben haben, die Studie parallel zu ihren Untersuchungen durchzuführen.

Die Durchführung der Untersuchungen wäre ohne die Hilfe der Pflegekräfte und der Ärzte des Perinatalzentrums und der Station K4 nicht möglich gewesen. Ihnen danke ich für die tatkräftige Unterstützung während der Messungen, die sicherlich einiges an zusätzlichem Zeitaufwand gefordert haben. Mir ist bewusst, dass eine so bereitwillige Hilfe nicht selbstverständlich ist.

Meinen Eltern möchte ich für die konsequente Unterstützung und liebevolle Motivation während des Medizinstudiums danken.

Meinem Partner Benjamin Stähr danke ich für die Zeit, die er an Wochenenden mit dem Korrekturlesen meiner Arbeit verbracht hat. Er hat mir jederzeit unterstützend zur Seite gestanden und meinen Text von einigen katastrophalen Satzkonstruktionen befreit.

Zuletzt möchte ich den Eltern der Frühgeborenen danken, die mir das Vertrauen entgegenbrachten ihre Kinder untersuchen zu dürfen. Ich wünsche ihnen und ihren Kindern für die Zukunft alles Gute.

10 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.